



ISSN: 2409-2231 (Print)
ISSN: 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 8

№ 1

2021

Москва

ВЕНЕТОКЛАКС В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С АЗАЦИТИДИНОМ, ДЕЦИТАБИНОМ ИЛИ НИЗКИМИ ДОЗАМИ ЦИТАРАБИНА ПОКАЗАН К ПРИМЕНЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ СОГЛАСНО РОССИЙСКИМ КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ²

ВЕНКЛЕКСТА

**В СОЧЕТАНИИ С АЗАЦИТИДИНОМ
ИЛИ ДЕЦИТАБИНОМ ИЛИ НИЗКИМИ
ДОЗАМИ ЦИТАРАБИНА ТЕПЕРЬ
ОДОБРЕН ДЛЯ ТЕРАПИИ ОМЛ**

**У ПАЦИЕНТОВ, ДИАГНОЗ КОТОРЫМ СТАВИТСЯ
ВПЕРВЫЕ И КОТОРЫМ НЕ ПОКАЗАНА
ИНТЕНСИВНАЯ ИНДУКЦИОННАЯ
ХИМИОТЕРАПИЯ В СВЯЗИ С НАЛИЧИЕМ
СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ
В СВЯЗИ С ПОЖИЛЫМ ВОЗРАСТОМ¹**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ВЕНКЛЕКСТА (ВЕНЕТОКЛАКС). Регистрационный номер: ЛП-004678. Торговое наименование: Венклекста. Международное непатентованное наименование: венетоклак. **Лекарственная форма, дозировка:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 50 мг, 100 мг. **Показания для применения:** хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ): 1. В комбинации с обинтузумабом показан для лечения взрослых пациентов с ранее не леченным ХЛЛ 2. В комбинации с ритуксимабом для лечения взрослых пациентов, по крайней мере, с одной предшествующей линией терапии. 3. в качестве монотерапии у взрослых пациентов с 17p-делецией или TP53-мутацией, которым лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора не подходит или не показало ожидаемого результата, или у пациентов без 17p-делеции/TP53-мутации, не ответивших на химиотерапию и лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора. **Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ):** в комбинации с азацитидином или децитабином или низкими дозами цитарабина у пациентов, которым впервые диагностирован ОМЛ, и которым не показана интенсивная индукционная химиотерапия в связи с наличием сопутствующих заболеваний или в связи с пожилым возрастом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к компонентам препарата; для пациентов с ХЛЛ одновременное применение мощных ингибиторов CYP3A в начале лечения и фазе повышения дозы; одновременное применение препаратов, в состав которых входит экстракт зверобоя; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **Способ применения:** для приема внутрь. Препарат принимается 1 раз в день примерно в одно и то же время, во время еды, проглатывая таблетки целиком и запивая их водой. Не допускается разжевывать, измельчать или разделять таблетки для облегчения проглатывания. **Дозы, ХЛЛ:** необходимо ступенчатое повышение дозы. Суточная доза препарата: неделя 1 – 20 мг, неделя 2 – 50 мг, неделя 3 – 100 мг, неделя 4 – 200 мг, неделя 5 и последующие – 400 мг. **Доза препарата Венклекста в комбинации с обинтузумабом:** Препарат Венклекста следует назначать в общей сложности 12 циклов: 6 циклов в комбинации с обинтузумабом, а затем 6 циклов в качестве монотерапии. Введение первой дозы 100 мг препарата обинтузумаба необходимо выполнить в 1-й день 1-го цикла терапии, второй дозы 900 мг – в 1-й или 2-й день. Необходимо введение дозы 1000 мг в течение всех 6 циклов терапии: 1000 мг в 8-й и 15-й дни 1-го цикла и в 1-й день каждого последующего 28-дневного цикла. Ступенчатое повышение дозы препарата Венклекста (см. выше) должно начинаться в 22-й день 1-го цикла и продолжаться до 28-го дня 2-го цикла. По завершении схемы ступенчатого повышения дозы рекомендуемая доза препарата Венклекста составляет 400 мг 1 раз в день с 1-го дня приема обинтузумаба 3-го цикла до последнего дня 12-го цикла. **Доза препарата Венклекста после повышения дозы в сочетании с ритуксимабом:** Рекомендуемая доза венетоклакса в сочетании с ритуксимабом – 400 мг 1 раз в сутки. Ритуксимаб необходимо принимать после завершения фазы титрации дозы и получения рекомендуемой суточной дозы венетоклакса 400 мг в течение 7 дней. Венетоклак следует принимать в течение 24 месяцев, начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом. **Доза препарата Венклекста для монотерапии после титрации:** рекомендуемая доза венетоклакса – 400 мг 1 раз в сутки. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или дальнейшей непереносимости лечения пациентом. **ОМЛ:** дозирование препарата Венклекста зависит от препарата, в комбинации с которым его назначают. Суточная доза препарата в комбинации с азацитидином или децитабином: день 1 – 100 мг, день 2 – 200 мг, день 3 – 400 мг, день 4 и последующие – 400 мг. Суточная доза препарата в комбинации с цитарабином в малых дозах: день 1 – 100 мг, день 2 – 200 мг, день 3 – 400 мг, день 4 и последующие – 600 мг. Информацию о коррекции дозы при токсических явлениях, а также о применении у особых групп пациентов см. полную инструкцию по применению. **Побочное действие, ХЛЛ:** очень часто – пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, нейтропения, анемия, гиперфосфатемия, диарея, рвота, тошнота, запор, утомляемость; часто – сепсис, инфекция мочевыводящих путей, фебрильная нейтропения, лимфопения, синдром лизиса опухоли, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипокальциемия, повышение уровня креатинина в крови. **ОМЛ:** очень часто – тромбоцитопения, нейтропения, фебрильная нейтропения, анемия, тошнота, диарея, запор, рвота, утомляемость, пневмония, сепсис; для азацитидина и децитабина: периферический отек, бактериемия; для азацитидина часто – бактериемия и сепсис. Описание отдельных нежелательных реакций см. полную инструкцию по применению. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** препараты, способные повысить концентрации венетоклакса в плазме крови: ингибиторы CYP3A, азитромицин; препараты, уменьшающие кислотность желудочного сока, секвестранты желчных кислот. Препараты, концентрация которых в плазме крови может меняться под действием венетоклакса: варфарин, субстраты P-gp, BCRP и OATP1B1. **Особые указания:** У пациентов, принимавших препарат Венклекста, может развиваться синдром лизиса опухоли (СЛО). См. информацию в полной инструкции по применению об особых указаниях при СЛО, о профилактике СЛО (ХЛЛ: гидратация, гипоурикемические препараты, Лабораторные исследования, Госпитализация, нейтропения, Иммунизация, Индукторы CYP3A, Применение у женщин детородного возраста. ОМЛ: гидратация, гипоурикемические препараты, лабораторные исследования. Для пациентов с факторами риска СЛО следует предпринять дополнительные меры, включая более тщательный мониторинг лабораторных показателей и снижение начальной дозы венетоклакса). **Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.**

Источники информации:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Венклекста https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=661ec394-1a55-48c0-b124-f645f5d18951&t= (дата обращения 13.03.2020 года).
2. Клинические рекомендации острый миелоидный лейкоз/ Коллектив авторов «Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Некоммерческое партнерство содействия развития гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество», 2020 https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii_2019_god/ (дата обращения 13.03.2020 года), <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/108> (дата обращения 13.03.2020 года)

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

RU-VEN-200021 Март 2020

abbvie

 **Венклекста**
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
(венетоклак)



Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (ВАК при Минобрнауки России), в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук. Научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым издание включено в Перечень рецензируемых научных изданий:

- ◆ **14.01.12 – Онкология (биологические науки)**
- ◆ **14.01.12 – Онкология (медицинские науки)**
- ◆ **14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)**
- ◆ **14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)**
- ◆ **14.01.23 – Урология (медицинские науки)**
- ◆ **14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки)**
- ◆ **14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)**

The Journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications by the Higher Attestation Commission in which the main results of dissertations for the degree of PhDs and MDs should be published. Specialties which accept papers for publication:

- ◆ **14.01.12 – Oncology (Biological Science)**
- ◆ **14.01.12 – Oncology (Medical Science)**
- ◆ **14.01.13 – Radiodiagnosis, radiotherapy (Medical Science)**
- ◆ **14.01.17 – Surgery (Medical Science)**
- ◆ **14.01.23 – Urology (Medical Science)**
- ◆ **14.02.03 – Public Health and Health Care (Medical Science)**
- ◆ **14.03.06 – Pharmacology, Clinical Pharmacology (Biological Science)**



PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Academician RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof., Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof., Moscow, Russia

EDITOR

Aleksey S. Kalpinskiy,
Cand. Sci. (Med.), Moscow, Russia

Nina G. Kulchenko,
Cand. Sci. (Med.), Moscow, Russia

Kirill M. Nyushko,
Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Cand. Sci. (Med.), Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuriy V. Samsonov,
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Guzal R. Abuzarova, Assoc. Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Larisa A. Balykova, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Saransk, Russia
Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Ivan P. Dudanov, Prof., Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Medicine), Petrozavodsk, Russia
Vsevolod N. Galkin, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), Moscow, Russia
Petr V. Glybochko, Prof., Academician RAS, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Nikolay G. Goncharov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Jie He, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Beijing, China
Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Jochen Neuhaus, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Leipzig, Germany
Rainer Rienmueller, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Graz, Austria
Sergey A. Rodin, Cand. Sci. (Med.), Stockholm, Sweden
Yuriy S. Romanko, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Victoria V. Romikh, Moscow, Russia
Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biology), Moscow, Russia
Andrei P. Seltsovskiy, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Inna A. Tulina, Cand. Sci. (Med.), Moscow, Russia
Mikhail Yu. Valkov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Arkhangelsk, Russia
Aleksandar M. Vuksanovic, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Belgrade, Serbia
Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia
Evgeniy A. Yumatov, Prof., Dr. Sci. (Medicine), Moscow, Russia

Designer: Sergei I. Khodosov

Proofreader: Liubov V. Elivanova

Publisher: «Quasar» LLC

31/2, 1 Vladimirskaia,
111401, Moscow, Russia

EDITORIAL OFFICE

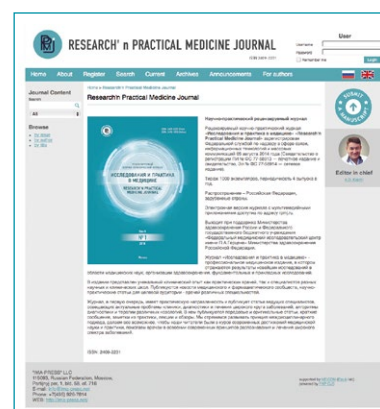
3, 2 Botkinsky proezd,
125284, Moscow, Russia
E-mail: info@rpmj.ru
Pfone +7 495 741-9010
www.rpmj.ru

Printed by «P-Center»
13, Akademika Koroljova,
129515, Moscow, Russia
Submitted for publication 10.03.2021
Published 10.03.2021

Registered by
the Federal Service for Supervision
of Communications, Information
Technology and Communications.
PI № FS 77-58913, 05.08.2014 print
EL № FS 77-58914, 05.08. 2014 online

Circulation of 1000 copies, quarterly.
Free price.

Founders:
Andrey D. Kaprin
Andrey A. Kostin
Elena V. Kazmenko



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

В МЕДИЦИНЕ

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д.,
академик РАН, д.м.н., проф.,
Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин А.А.,
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.,
Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Калпинский А.С.,
к.м.н., Москва, Россия

Кульченко Н.Г.,
к.м.н., Москва, Россия

Нюшко К.М.,
д.м.н., Москва, Россия

Петров Л.О.,
к.м.н., Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Ю.В.,
к.м.н., доцент, Москва, Россия

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Абрамов А. Ю., д.м.н., Москва, Россия
Абузарова Г. Р., д.м.н., Москва, Россия
Балыкова Л. А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Саранск, Россия
Болотина Л.В., д.м.н., Москва, Россия
Вальков М. Ю., д.м.н., профессор, Архангельск, Россия
Виксанович А., д.м.н., профессор, Белград, Сербия
Галкин В. Н., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ганьшина И.П., к.м.н., Москва, Россия
Глыбочко П. В., академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия
Гончаров Н. Г., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Гриднев О. В., д.м.н., Москва, Россия
Дуданов И. П., чл.-корр. РАН, д. м.н., профессор, Петрозаводск, Россия
Колядина И.В., д.м.н., Москва, Россия
Неухаус Йохен, д.м.н., профессор, Лейпциг, Германия
Райенмюллер Р., д.м.н., профессор, Грац, Австрия
Родин С. А., к.м.н., Стокгольм, Швеция
Романко Ю. С., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ромих В.В., Москва, Россия
Сальникова Л.Е., д.б.н., Москва, Россия
Сельцовский А. П., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Тулина И. А., к.м.н., Москва, Россия
Хе Чжи, д.м.н., профессор, Пекин, Китай
Юматов Е. А., д.м.н., профессор, Москва, Россия
Яровой С. К., д.м.н., Москва, Россия

Дизайнер: Ходосов С. И.

Корректор: Эливанова Л.В.

Издатель: ООО «Квазар»

111401, Россия, Москва,
ул. 1-ая Владимирская, 31 стр. 2

АДРЕС РЕДАКЦИИ

125284, Россия, Москва,
2-ой Боткинский проезд, 3
E-mail: info@rpmj.ru
Телефон: +7 495 741-9010
www.rpmj.ru

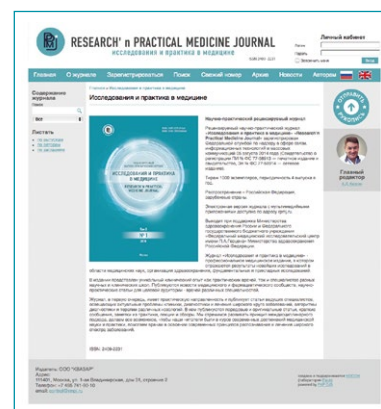
Отпечатано в типографии «П-Центр»
129515, Россия, Москва,
ул. Академика Королева, 13
Подписано в печать 10.03.2021
Опубликовано 10.03.2021

Журнал зарегистрирован
в Роскомнадзоре
ПИ № ФС 77-58913
от 05.08.2014 — печатное издание
Эл № ФС 77-58914
от 05.08.2014 — сетевое издание.

Тираж 1000 экз., ежеквартально.
Цена свободная.

Учредители:
Каприн А.Д.
Костин А.А.
Казьменко Е.В.

За достоверность сведений,
указанных в рекламных
объявлениях, ответственность
несут рекламодатели.
Точка зрения редакции может
не совпадать с мнением авторов.



www.rpmj.ru

Журнал с открытым доступом



Original Articles

Oncology

The state of apoptosis factor system in mitochondria of skin and tumor cells in standard and stimulated growth of B16/F10 melanoma in female C57BL/6 mice
E.M.Frantsiyants, I.V.Neskubina, E.I.Surikova, A.I.Shikhlyarova, I.V.Kaplieva, L.A.Nemashkalova, L.K.Trepitaki 8

Influence of B16/F10 melanoma growth variant on calcium levels in mitochondria in various organs of female mice
O.I.Kit, E.M.Frantsiyants, I.V.Neskubina, E.I.Surikova, I.V.Kaplieva, V.A.Bandovkina 20

Comparative characteristics of the well-healing xerogel effect based on the neutral hydrozole of titanium dioxide for burner therapy
I.P.Dudanov, V.V.Vinogradov, V.V.Christop, V.G.Nikonorova 30

Surgery

Causes of unsatisfactory results after laparoscopic hiatal hernia repair
A.G.Grintcov, R.V.Ishchenko, I.V.Sovpel, O.V.Sovpel, V.V.Balaban 40

Reviews

Oral nutritional supplements for gastric cancer – the review of current evidence
A.L.Potapov, V.E.Khoronenko, E.V.Gameeva, Zh.V.Khailova, A.D.Dorozhkin, V.Yu.Scoropad 53

Clinical Case Reports

Treatment of thrice-negative breast cancer in a patient with metabolic syndrome
G.E.Roitberg, J.V.Dorosh, O.Yu.Anikeeva 62

Combined treatment of an infected paraurethral cyst
A.A.Kostin, L.V.Shaplygin, N.G.Kulchenko, A.Mansur 69

Health Organization

Supply of hospitals' navigation system accessibility for various population groups from the perspective of lean production
A.A.Kurmangulov, S.D.Mazinina, Yu.S.Reshetnikova, N.S.Bryza 75

Cognitive state and health-related quality of life for medical students
V.V.Kuznetsov, K.V.Kosilov, E.Yu.Kostina, E.V.Karashchuk, E.K.Fedorishcheva, O.A.Barabash 85

Attitude of patients and doctors of government health care system to the basic principles of medical ethics
E.P.Pukhova, O.Yu.Kutumova, D.O.Trufanov 97

Оригинальные статьи

Онкология

Состояние системы факторов апоптоза в митохондриях клеток кожи и опухоли при стандартном и стимулированном росте меланомы B16/F10 у самок мышей C57BL/6
Е.М.Франциянц, И.В.Нескубина, Е.И.Сурикова, А.И.Шихлярова, И.В.Каплиева, Л.А.Немашкалова, Л.К.Трепитаки 8

Влияние варианта развития меланомы B16/F10 на содержание кальция в митохондриях различных органов самок мышей
О.И.Кит, Е.М.Франциянц, И.В.Нескубина, Е.И.Сурикова, И.В.Каплиева, В.А.Бандовкина 20

Сравнительная характеристика ранозаживляющего эффекта ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана для терапии ожоговых ран
И.П.Дуданов, В.В.Виноградов, В.В.Криштон, В.Г.Никонорова 30

Хирургия

Причины неудовлетворительных результатов после лапароскопических пластик грыж пищеводного отверстия диафрагмы
А.Г.Гринцов, Р.В.Ищенко, И.В.Совпель, О.В.Совпель, В.В.Балабан 40

Обзоры

Дополнительное пероральное питание при раке желудка – обзор современной доказательной базы
А.Л.Потапов, В.Э.Хороненко, Е.В.Гамеева, Ж.В.Хайлова, А.Д.Дорожкин, В.Ю.Скоропад 53

Клинические наблюдения

Лечение трижды негативного рака молочной железы у пациентки с метаболическим синдромом
Г.Е.Ройтберг, Ж.В.Дорош, О.Ю.Аникеева 62

Комбинированное лечение инфицированной кисты парауретральной железы
А.А.Костин, Л.В.Шаплыгин, Н.Г.Кульченко, А.Мансур 69

Организация здравоохранения

Обеспечение доступности навигационных систем медицинских организаций для различных групп населения с позиции бережливого производства
А.А.Курмангулов, С.Д.Мазунина, Ю.С.Решетникова, Н.С.Брынза 75

Оценка когнитивных функций студентов медицинских университетов в процессе обучения, связанная с состоянием их здоровья
В.В.Кузнецов, К.В.Косилов, Е.Ю.Костина, Е.В.Каращук, Е.К.Федорищева, О.А.Барабаш 85

Отношение пациентов и врачей бюджетных учреждений здравоохранения к нормам биомедицинской этики
Э.П.Пухова, О.Ю.Кутумова, Д.О.Труфанов 97



СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ФАКТОРОВ АПОПТОЗА В МИТОХОНДРИЯХ КЛЕТОК КОЖИ И ОПУХОЛИ ПРИ СТАНДАРТНОМ И СТИМУЛИРОВАННОМ РОСТЕ МЕЛАНОМЫ В16/F10 У САМОК МЫШЕЙ C57BL/6

Е.М.Франциянц, И.В.Нескубина, Е.И.Сурикова*, А.И.Шихлярова, И.В.Каплиева, Л.А.Немашкалова, Л.К.Трепитаки

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Цель исследования. Изучить динамику факторов апоптоза в митохондриях клеток кожи и опухоли самок мышей при стимуляции роста меланомы хронической нейрогенной болью (ХНБ).

Материалы и методы. Работа выполнена на самках мышей C57BL/6 ($n=56$), которым воспроизводили модель ХНБ двусторонним лигированием седалищных нервов и перевивали меланому В16/F10. Через 1–3 нед. роста опухоли в митохондриях клеток опухоли и кожи, не затронутой опухолевым ростом, методом ИФА определяли концентрацию цитохрома С, каспазы-9 (Bioscience, Austria), Bcl-2 (Thermo Fisher Scientific, Austria), AIF (RayBiotech, USA); кальция (Ca^{2+}) – методом с арсеназо III (Абрис+, Россия).

Результаты. В состоянии ХНБ в митохондриях клеток кожи значительно возрастало содержание Ca^{2+} – в 96,7 раза, AIF – в 1,4 раза и Bcl-2 – в 5,9 раза, а содержание каспазы-9 снижалось в 2,6 раза по сравнению с уровнем у интактных мышей. При стимулированном болью росте меланомы в митохондриях клеток кожи, не затронутой опухолевым ростом, наблюдалось снижение уровня всех показателей, кроме каспазы-9, – ее содержание возрастало в 4,6 раза через 3 нед. роста опухоли. В митохондриях клеток опухоли в течение 1–3 нед. наблюдения снижался уровень Ca^{2+} соответственно в 37,2–96,1 раза, AIF – в 49,4–2,0 раза, Bcl-2 – в 3,0–1,5 раза, цитохрома С – в 15,3–8,8 раза и увеличивался уровень каспазы-9 в 1,7–4,4 раза по сравнению с уровнем у животных с болью.

Заключение. В целом при росте меланомы, стимулированном хронической болью, в митохондриях клеток кожи и опухоли наблюдалась противоположная динамика уровня факторов апоптоза, чем при обычном росте меланомы, исключение – цитохром С. Митохондрии клеток меланомы и неизменной кожи имеют схожую направленность изменения уровня факторов апоптоза, что, возможно, свидетельствует об их функционировании в условиях митохондриальной сети на уровне одного органа. При этом митохондрии клеток опухоли обеспечивают антиапоптотическое состояние самой опухоли и незатронутой злокачественным процессом кожи, вероятно, обусловленное стрессорным состоянием кожи.

Ключевые слова:

меланома В16/F10, хроническая нейрогенная боль, мыши, митохондрии, кожа, опухоль, регуляторы апоптоза, кальций, цитохром С, AIF, Bcl-2, каспаза 9.

Для цитирования

Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Каплиева И.В., Немашкалова Л.А., Трепитаки Л.К. Состояние системы факторов апоптоза в митохондриях клеток кожи и опухоли при стандартном и стимулированном росте меланомы В16/F10 у самок мышей C57BL/6. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(1): 8–19. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-1>

Для корреспонденции

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 18.02.2020, Рецензия (1) 31.03.2020, Рецензия (2) 14.04.2020, Принята к печати 10.03.2021

THE STATE OF APOPTOSIS FACTOR SYSTEM IN MITOCHONDRIA OF SKIN AND TUMOR CELLS IN STANDARD AND STIMULATED GROWTH OF B16/F10 MELANOMA IN FEMALE C57BL/6 MICE

E.M.Frantsiyants, I.V.Neskubina, E.I.Surikova*, A.I.Shikhlyarova, I.V.Kaplieva, L.A.Nemashkalova, L.K.Trepitaki

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Studying the dynamics of factors of apoptosis in mitochondria of skin and tumors cells in female mice with melanoma growth stimulated by chronic neurogenic pain.

Material and methods. The study included female C57BL/6 mice ($n=56$) with a model of chronic neurogenic pain (CNP) produced by the bilateral sciatic nerve ligation and with transplanted B16/F10 melanoma. After 1–3 weeks of the tumor growth, levels of cytochrome C, caspase-9 (Bioscience, Austria), Bcl-2 (Thermo Fisher Scientific, Austria), and AIF (RayBiotech, USA) were determined by ELISA, and levels of calcium (Ca^{2+}) were determined by the Arsenazo III method (Abris+, Russia) in mitochondria of tumors cells and skin not affected by the tumor growth.

Results. In the CNP state, mitochondria of the skin cells showed a significant increase in Ca^{2+} by 96.7 times, AIF by 1.4 times and Bcl-2 by 5.9 times, while caspase-9 decreased by 2.6 times, compared to the levels in intact mice. In the CNP-stimulated melanoma growth, mitochondria of cells of the skin not affected by the tumor growth demonstrated a decrease in all studied indices, except caspase-9 – its levels increased by 4.6 times after 3 weeks of the tumor growth. In mitochondria of the tumor cells within 1–3 weeks, levels of Ca^{2+} decreased over time by 37.2–96.1 times, respectively, AIF by 49.4–2.0 times, Bcl-2 by 3.0–1.5 times, cytochrome C by 15.3–8.8 times, and caspase-9 increased by 1.7–4.4 times compared with the level in animals with pain.

Conclusions. In general, the growth of melanoma stimulated by chronic pain and the standard melanoma growth were characterized by the opposite dynamics of levels of apoptosis factor both in mitochondria of skin cells and in mitochondria of tumor cells, with the exception of cytochrome C. Mitochondria of melanoma cells and of the unchanged skin have a similar tendency to change the levels of apoptosis factors, which may indicate their functioning in the conditions of the mitochondrial network at the level of one organ. Mitochondria of tumor cells provide the anti-apoptotic state of the tumor itself and of the skin not affected by the malignant process, probably due to the stress state of the skin.

Keywords:

B16/F10 melanoma, chronic neurogenic pain, mice, mitochondria, skin, tumor, apoptosis regulators, calcium, cytochrome C, AIF, Bcl-2, caspase 9.

For citation

Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Surikova E.I., Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V., Nemashkalova L.A., Trepitaki L.K. The state of apoptosis factor system in mitochondria of skin and tumor cells in standard and stimulated growth of B16/F10 melanoma in female C57BL/6 mice. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(1): 8-19. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-1>

For correspondence

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 18.02.2020, Review (1) 31.03.2020, Review (2) 14.04.2020, Accepted 10.03.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Многочисленные функции митохондрий определяют их ключевую роль в клеточной жизни эукариот – продукция аденозинтрифосфата (АТФ), участие в синтезе гема, метаболизме аминокислот, регуляции окислительно-восстановительного состояния клеток [1]. Кроме того, митохондрии играют центральную роль в процессе индукции апоптоза – генетически контролируемой формы гибели клеток, тесно связанной с развитием злокачественных опухолей. Они содержат цитохром С, эндонуклеазу G и апоптоз-индуцирующий фактор (AIF), активирующие апоптоз [2]. Высвобождение цитохрома С в цитозоль приводит к его ассоциации с активирующим апоптоз фактором 1 (APAF-1) и каспазой-9, в конечном итоге образуя апоптосому, которая активирует каспазу-3 и запускает апоптоз [3]. Напротив, апоптоз, вызванный AIF, не зависит от каспазы и действует через конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК [4]. Важнейшим функциональным индикатором активации процесса является снижение трансмембранного потенциала, выход цитохрома С и Ca^{2+} – эти эндогенные сигналы детерминируют дальнейший алгоритм реализации программы апоптоза [5]. Различия между митохондриями в злокачественных и незлокачественных клетках определяются способностью осуществлять высвобождение проапоптотических факторов для индукции апоптоза избирательно в раковых клетках [2].

Существует представление о том, что в основе развития ряда заболеваний, в том числе онкологии, и развития нейропатической боли, наряду с воспалением, лежит митохондриальная дисфункция [6, 7]. Травматическое повреждение периферического нерва приводит к формированию постоянной митохондриальной биоэнергетической дисфункции, способствующей усилению генерации активных форм кислорода и дисбалансу Ca^{2+} -механизмов [6]. Окислительный стресс и дисфункция митохондрий согласуются с гипотезой этиопатогенеза хронической нейрогенной боли (ХНБ): Favero G. et al. (2019) оценили патофизиологическую корреляцию между этими факторами, изучая некоторые белки, участвующие в митохондриальном гомеостазе [8].

Ранее нами было показано, что у самок мышей развитие перевивной меланомы B16/F10 на фоне хронической нейропатической боли характеризовалось усилением агрессивности опухоли: более ранний выход опухоли, ее двухфокусный рост, более раннее 100% метастазирование, кроме типичных мест (в печень, селезенку, легкие), еще и в нетипичные (сердце, матку), сокращение сроков жизни животных (средняя продолжительность жизни в основной

группе составила $19,17 \pm 1,35$ дня, в группе сравнения первая смерть наступила на 24-е сутки, а средняя продолжительность жизни составила $30,25 \pm 1,67$ дня) [9]. При формировании опухоли митохондриальная дисфункция приводит к активации проонкогенных сигнальных путей, регулирующих ангиогенез, метастазирование, выживание опухолевых клеток, приводя к прогрессированию опухоли. Помимо этого, митохондриальная дисфункция приводит к изменению регуляции белков, связанных с апоптозом, что может быть значимым показателем прогрессирования опухоли [10].

Цель исследования: изучить динамику факторов апоптоза в митохондриях клеток кожи и опухоли самок мышей линии C57BL/6 при самостоятельном росте меланомы B16/F10 и при действии стимулирующего фактора – ХНБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6 ($n=56$) 8-недельного возраста с начальной массой 21–22 г. Животные были получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). В работе использовали штамм мышинной меланомы B16/F10, полученный из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Экспериментальное исследование проводили в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 2 от 31.05.2018).

Животные были распределены методом случайной выборки на следующие экспериментальные группы: интактная группа ($n=7$), контрольная группа ($n=7$) – воспроизведение модели ХНБ двусторонним лигированием седалищных нервов под ксила-золетиловым наркозом [9], группа сравнения ($n=21$) – мыши стандартной подкожной перевивкой меланомы B16/F10, основная группа ($n=21$) – мыши, которым воспроизводили модель ХНБ и через 3 нед. после этого перевивали меланому B16/F10. Материал для перевивки получали от мышей-доноров на 12–16-е сутки роста опухоли. Перевивка меланомы состояла в подкожном введении под правую лопатку 0,5 мл взвеси опухолевых клеток меланомы в физиологическом растворе в разведении 1:10. При стандартной перевивке опухоль появляется в 100% случаев,

быстро растет и на 12–16-е сутки роста метастазирует преимущественно гематогенно в легкие (60–90%), реже – в печень и селезенку. Все манипуляции с животными производили в боксе. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали общепринятым способом.

Декапитацию животных производили на гильотине, в основной и в группе сравнения в сроки: 1-я неделя – 7-й день роста меланомы, 2-я неделя – 14-й день роста меланомы и 3-я неделя – 21-й день роста меланомы. После декапитации у животных на льду быстро иссекали кожу и опухоль, митохондрии выделяли по методу Егоровой М.В., Афанасьева С.А. [11]. Кожу, не затронутую злокачественным ростом, брали со стороны, противоположной опухолевому очагу. Полученные митохондриальные образцы до анализа хранили при -80°C . Перед проведением анализа образцы разводили до концентрации белка 6 г/л [11]. Методом ИФА определяли концентрации: цитохрома С, каспазы-9 (Bioscience, Austria), Bcl-2 (Thermo Fisher Scientific, Austria), AIF (RayBiotech, USA); концентрацию кальция (Ca^{2+}) определяли методом с арсеназо III (Абрис+, Россия), белка – биуретовым методом («Ольвекс Диагностикум», Россия).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6. Сравнение количественных данных в четырех группах (независимые выборки) проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса (множественные сравнения), апостериорные парные сравнения – критерия Манна–Уитни (с учетом критического уровня значимости $p=0,0085$). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения содержания факторов апоптоза в митохондриях клеток кожи, не затронутой злокачественным процессом, в динамике самостоятельного роста меланомы у мышей представлены в таблице 1. Прежде всего, представляло интерес изучить показатели апоптоза в митохондриях не затронутой злокачественным процессом кожи после перевивки меланомы. Найдено, что через 1 нед. после перевивки опухоли в митохондриях клеток кожи был повышен уровень Ca^{2+} в 83,7 раза и Bcl-2 – в 8,9 раза. При этом уровень каспазы-9 и цитохрома С не изменялся.

Через 2 нед. после перевивки в митохондриях кожи, не затронутой злокачественным процессом, уровень Ca^{2+} снизился относительно предыдущего срока исследования в 1,9 раза, но оставался в 45,2 раза выше, чем в митохондриях интактной кожи. Уровень AIF в этот срок снизился относительно показателя на 1-й неделе в 3,8 раза и стал в 2,3 раза ниже

показателя в митохондриях интактной кожи. Содержание Bcl-2 снизилось относительно предыдущего срока исследования в 3,2 раза, но оставалось в 2,8 раза выше показателя в митохондриях интактной кожи. В этот срок не обнаружено изменения уровня цитохрома С, при этом каспаза-9 снизилась как по сравнению со значениями на 1-й неделе опухолевого роста в 1,6 раза, так и относительно значения в интактной коже в 1,7 раза.

Через 3 недели после перевивки меланомы в митохондриях клеток кожи, не затронутой злокачественным процессом, отмечено дальнейшее снижение содержания Ca^{2+} , AIF, Bcl-2, а также цитохрома С. В этот срок уровень кальция не имел статистически значимых отличий от значений в митохондриях интактной кожи. Уровень AIF снизился относительно показателей на предыдущих сроках исследования в 8,3 раза и 2,2 раза ($p=0,0088$) и стал в 5,1 раза ниже, чем показатель в интактной коже. Уровень Bcl-2 прогрессивно снижался и стал в 36,6 раза и 11,4 раза ниже относительно показателей на 1-й и 2-й неделях опухолевого роста соответственно, при этом его значение было в 4,1 раза ниже значения в митохондриях клеток интактной кожи. В этот срок исследования найдено снижение уровня цитохрома С относительно предыдущих сроков и показателя в митохондриях клеток интактной кожи в среднем в 1,8 раза.

Далее мы изучили влияние ХНБ на содержание факторов апоптоза в митохондриях клеток кожи животных с ХНБ без злокачественного процесса в организме (контрольная группа). Установлено повышение уровня трех изученных показателей: Ca^{2+} – в 96,7 раза, AIF – в 1,4 раза и Bcl-2 – в 5,9 раза. При этом уровень каспазы-9 был снижен в 2,6 раза, а уровень цитохрома С не изменялся (см. табл. 1).

В митохондриях клеток кожи мышей основной группы (ХНБ + рост меланомы) динамика уровня некоторых факторов апоптоза отличалась от динамики показателей в аналогичных образцах митондрий клеток кожи в группе сравнения (только рост меланомы) (см. табл. 1). Так, уровень Ca^{2+} через 1 нед. после перевивки был снижен относительно показателя у контрольных животных с ХНБ в 5,6 раза, а относительно показателя у животных при самостоятельном росте меланомы – в 4,8 раза ($p=0,0017$). В дальнейшем через 2 и 3 нед. после перевивки уровень Ca^{2+} в митохондриях клеток кожи мышей основной группы снижался до значений в коже интактных животных. В группе сравнения это происходило только через 3 нед. Уровень AIF в митохондриях мышей основной группы снижался через 1 нед. в 3,7 раза относительно показателя в контрольной группе и был ниже, чем в группе сравнения в 4,1 раза ($p=0,0018$). Через 2 нед. после перевивки опухоли уровень AIF в митохондриях

клеток кожи поднимался до значений в контрольной группе и был выше, чем в группе сравнения в 3,4 раза ($p=0,0017$). Через 3 нед. этот показатель снижался до уровня на 1-й неделе, оставаясь, однако, выше, чем в группе сравнения в 2,2 раза ($p=0,0088$). Уровень Bcl-2 в митохондриях клеток кожи мышей основной группы прогрессивно снижался относительно показателей в контроле в 1,7 раза и 2,2 раза соответственно через 2 и 3 нед. после перевивки, в отличие от группы сравнения, где снижение Bcl-2 относительно значений в митохондриях интактных мышей после его подъема отмечено только через 3 нед. Содержание цитохрома C в митохондриях клеток кожи снижалось через 3 нед. после перевивки опухоли в 1,9 раза. Через 1 нед. после перевивки содержание каспазы-9 в митохондриях клеток кожи поднялось относительно показателя в контрольной группе в 2,7 раза и было повышенным на протяжении всего срока исследования.

Далее мы изучили содержание факторов апоптоза в митохондриях клеток меланомы в динамике ее самостоятельного роста (табл. 2). Было установлено, что через 1 нед. после перевивки в митохондриях ткани опухоли уровень Ca^{2+} вырос относительно показателя в интактной коже в 57,5 раза и практически

не изменился через 2 и 3 нед, оставаясь на таком же высоком уровне. Содержание AIF через 1 нед. после перевивки было снижено в 6,5 раза, через 2 нед. оно продолжало снижаться, и достигло уровня в 1,3 раза ниже, чем на предыдущем сроке эксперимента. Через 3 нед. после перевивки уровень AIF увеличился в 1,8 раза и в 2,5 раза относительно значений на 1-й и 2-й неделях соответственно, но оставался в 3,5 раза ниже значения в интактной коже. Уровень Bcl-2 в митохондриях клеток опухоли после 1-й недели роста меланомы был выше значений в интактной коже в 4,3 раза, после 2-й недели находился на таком же высоком уровне и был в 5,1 раза выше уровня в интактной коже, а через 3 нед. и снизился практически в 2 раза, оставаясь, однако, выше значений в митохондриях интактной кожи в 2,5 раза. Уровень цитохрома C в митохондриях клеток опухоли прогрессивно снижался, начиная с 1-й недели после перевивки меланомы: через 1 нед. – в 2,5 раза относительно показателя в митохондриях клеток интактной кожи, через 2 и 3 нед. в среднем в 1,8 раза относительно уровня на 1-й неделе ($p=0,0127$) и в 4,6 раза относительно значений в интактной коже. Уровень каспазы-9 в митохондриях меланомы через 1 нед. снизился в 2,7 раза, однако через 2 нед., отмечен подъем его уровня в 1,5 раза

Таблица 1. Концентрация факторов апоптоза в митохондриях клеток кожи в динамике роста меланомы B16/F10 у самок мышей на фоне хронической нейрогенной боли
Table 1. Concentration of apoptosis factors in the mitochondria of skin cells in the dynamics of B16/F10 melanoma growth in female mice against the background of chronic neurogenic pain

Группы животных / Animal groups	Ca^{2+} , ммоль/г белка / Ca^{2+} , mmol/g protein	AIF, нг/мг белка / AIF, ng/mg of protein	Bcl-2, нг/мг белка / Bcl-2, ng/mg of protein	Цитохром C, нг/мг белка / Cytochrome C, ng/mg protein	Каспаза 9, нг/мг белка / Caspase 9, ng/mg of protein
Интактная / Intact	0,01±0,001	399,2±7,9	5,56±0,203	13,2±1,06	0,241±0,016
Контрольная / Control	0,967±0,01 ¹	577,9±15,5 ¹	32,69±1,37 ¹	14,24±1,21	0,094±0,006 ¹
Группа сравнения – рост меланомы B16/F10 / The comparison group-growth of melanoma B16/F10					
1 неделя / the 1 st week	0,837±0,162 ¹	645,2±108,8	49,61±1,71 ¹	14,61±1,38	0,264±0,011
2 неделя / the 2 nd week	0,453±0,113 ^{1,3}	171,4±25,2 ^{1,3}	15,46±1,41 ^{1,3}	13,61±1,34	0,148±0,007 ^{1,3}
3 неделя / the 3 rd week	0,010±0,001 ^{3,4}	78,08±12,7 ^{1,4}	1,35±0,11 ^{1,3,4}	7,68±0,66 ^{1,3,4}	0,242±0,016 ³
Основная группа – ХНБ + рост меланомы B16/F10 / The main group of CNP + growth of melanoma B16/F10					
1 неделя / the 1 st week	0,173±0,034 ²	157,6±27,1 ²	27,28±1,77	9,89±0,69	0,255±0,015 ²
2 неделя / the 2 nd week	0,010±0,001 ^{2,3}	584,3±25,3 ³	19,08±1,38 ²	12,51±1,02	0,285±0,014 ²
3 неделя / the 3 rd week	0,010±0,001 ^{2,4}	169,0±26,6 ^{2,3}	14,92±1,38 ^{2,4}	7,56±0,72 ^{2,3}	0,433±0,040 ^{2,4}

Примечание: статистически значимые различия ($p<0,0085$): ¹ – по отношению к уровню в интактной коже; ² – по отношению к уровню в контроле; ³ – по отношению к уровню на предыдущем сроке исследования; ⁴ – по отношению к уровню на 1-й неделе.

Note: statistically significant differences ($p<0,0085$): ¹ – relative to the level in the intact skin; ² – relative to the level in the control; ³ – relative to the level at the previous study period; ⁴ – relative to the level at 1 week.

($p=0,0127$), который сохранялся и через 3 нед., однако был ниже значений в митохондриях интактной кожи в 1,7 раза.

Состояние ХНБ также внесло коррективы в содержание факторов апоптоза в митохондриях клеток опухоли основной группы, где найдены изменения, отличные от изменений в аналогичных образцах митохондрий клеток опухоли у мышей из группы сравнения (табл. 2). Так, уровень Ca^{2+} в митохондриях клеток опухоли основной группы уже через 1 нед. после перевивки снизился в 37,1 раза относительно показателя в контрольной группе и был в 22,1 раза ниже ($p=0,0017$), чем в группе сравнения. Через 2 и 3 нед. уровень Ca^{2+} снизился и стал сопоставим со значениями в митохондриях клеток интактной кожи, тогда как в группе сравнения на протяжении всего срока исследования он оставался высоким. Изменение уровня AIF в митохондриях клеток опухоли в основной группе имело такую же направленность, как в группе сравнения: через 1 нед. показатель снижался относительно значений в контроле в 49,3 раза, через 2 нед. он был ниже в 16,6 раза, а через 3 нед. – только в 2 раза, поднявшись по сравнению с предыдущим сроком исследования в 8,4 раза. Реципрокно уровню кальция изменялось содержание Bcl-2 в митохондриях клеток

опухоли мышей основной группы: через 1 нед. ю этот показатель был ниже значений в контроле в 3 раза, через 2 и 3 нед. – в среднем в 1,5 раза. Уровень цитохрома С в митохондриях клеток опухоли изменялся аналогично показателю в группе сравнения, однако был существенно ниже. Так, через 1 нед. содержание цитохрома С было ниже показателя в контроле в 15,3 раза и ниже показателя в группе сравнения в 5,6 раза ($p=0,0017$), через 2 и 3 нед. – ниже в среднем 9,5 раза относительно уровня в контроле и практически в 2 раза ниже ($p=0,0017$) значения в группе сравнения. Динамика концентрации каспазы-9 в митохондриях клеток опухоли основной группы была другой, чем в группе сравнения. Отличия заключались в том, что в основной группе уровень каспазы-9 повышался относительно соответствующего контроля (кожа ХНБ), а в митохондриях группы сравнения, напротив, снижался (относительно интактной кожи). Так, через 1 нед. в митохондриях клеток опухоли основной группы ее уровень повышался относительно контрольных величин в 1,7 раза, через 2 нед. – в 7,1 раза, через 3 нед. – в 4,4 раза.

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что в митохондриях клеток кожи на начальном этапе опухолевого роста происходило значительное

Таблица 2. Концентрация факторов апоптоза в митохондриях клеток опухоли в динамике роста меланомы B16/F10 у самок мышей на фоне хронической нейрогенной боли
Table 2. Concentration of apoptosis factors in the mitochondria of tumor cells in the dynamics of B16/F10 melanoma growth in female mice against the background of chronic neurogenic pain

Группы животных / Animal groups	Ca^{2+} , ммоль/г белка / Ca^{2+} , mmol/g protein	AIF, нг/мг белка / AIF, ng/mg of protein	Bcl-2, нг/мг белка / Bcl-2, ng/mg of protein	Цитохром С, нг/мг белка / Cytochrome C, ng/mg protein	Каспаза 9, нг/мг белка / Caspase 9, ng/mg of protein
Интактная (кожа) / Intact (skin)	0,01±0,001	399,2±7,9	5,56±0,20	13,2±1,06	0,241±0,016
Контрольная (кожа) / Control (skin)	0,967±0,01 ¹	577,9±15,5 ¹	32,69±1,37 ¹	14,24±1,21	0,094±0,006 ¹
Группа сравнения – рост меланомы B16/F10 / The comparison group – growth of melanoma B16/F10					
1 неделя / the 1 st week	0,575±0,018 ¹	61,16±1,84 ¹	24,22±1,51 ¹	5,24±0,75 ¹	0,093±0,007 ¹
2 неделя / the 2 nd week	0,675±0,052 ¹	45,69±2,14 ^{1,3}	28,58±1,95 ¹	2,92±0,3 ¹	0,132±0,009 ¹
3 неделя / the 3 rd week	0,561±0,046 ¹	112,67±2,8 ^{1,3,4}	13,88±1,36 ^{1,3,4}	2,85±0,26 ¹	0,144±0,01 ^{1,4}
Основная группа – ХНБ + рост меланомы B16/F10 / The main group of CNP + growth of melanoma B16/F10					
1 неделя / the 1 st week	0,026±0,002 ²	11,72±1,08 ²	11,02±1,18 ²	0,93±0,05 ²	0,161±0,01 ²
2 неделя / the 2 nd week	0,01±0,001 ^{2,3}	34,84±1,86 ^{2,3}	20,83±1,42 ^{2,3}	1,38±0,08 ^{2,3}	0,668±0,067 ^{2,3}
3 неделя / the 3 rd week	0,01±0,001 ^{2,4}	290,98±10,62 ^{2,3,4}	21,65±1,68 ^{2,4}	1,61±0,14 ^{2,4}	0,412±0,077 ^{2,4}

Примечание: статистически значимые различия ($p<0,0085$): ¹ – по отношению к уровню в интактной коже; ² – по отношению к уровню в контроле (в коже ХНБ); ³ – по отношению к уровню на предыдущем сроке исследования; ⁴ – по отношению к уровню на 1-й неделе.

Note: statistically significant differences ($p<0,0085$): ¹ – relative to the level in the intact skin; ² – relative to the level in the control (in the CNP skin);

³ – relative to the level at the previous study period; ⁴ – relative to the level at 1 week.

увеличение содержания Ca^{2+} и Bcl-2 по сравнению с уровнем в интактной коже, а содержание цитохрома С и каспазы-9 не отличалось от него. На 3-й неделе роста опухоли содержание в митохондриях клеток кожи Ca^{2+} возвращалось к уровню в интактной коже, а содержание AIF, Bcl-2 и цитохрома С снижалось до уровня ниже интактного. Содержание каспазы-9 изменялось только на 2-й неделе роста меланомы. В митохондриях клеток опухоли на протяжении 3 нед. ее роста сохранялось более высокое, чем в интактной коже, содержание Ca^{2+} и Bcl-2 и более низкое – AIF, цитохрома С и каспазы-9. Однако содержание AIF и каспазы-9 на 3-й неделе роста опухоли было выше, чем на 1-й неделе.

В состоянии ХНБ в митохондриях клеток кожи самок мышей значительно возрастало содержание Ca^{2+} , AIF и Bcl-2, а содержание каспазы-9 снижалось по сравнению с уровнем в митохондриях клеток интактной кожи. При росте меланомы, стимулированном хронической болью, в митохондриях клеток кожи, не затронутой опухолевым ростом, наблюдалось снижение уровня всех изученных показателей, кроме каспазы-9 – ее содержание было выше, чем в митохондриях клеток кожи в состоянии ХНБ и еще возрастало через 3 нед. роста опухоли. В митохондриях клеток опухоли мы наблюдали снижение содержания Ca^{2+} , AIF, Bcl-2 и цитохрома С и увеличение каспазы-9. Таким образом, в целом при росте меланомы, стимулированном хронической болью, как в митохондриях клеток кожи, так и в митохондриях клеток опухоли наблюдалась динамика уровня изученных показателей, противоположная той, что была выявлена при обычном росте меланомы, за исключением динамики содержания цитохрома С.

Передача сигналов кальция имеет решающее значение для множества физиологических путей. Повышение концентрации кальция почти всегда свидетельствует о повышенном потреблении энергии в клетках. В соответствии с этим, кальциевые сигналы опосредуют ряд путей, которые в совокупности служат для поддержания баланса производства и расхода энергии. При патологических состояниях кальциевые сигналы могут спровоцировать повреждение митохондрий и гибель клеток, особенно в сочетании с истощением энергии и окислительным или нитроглативным стрессом [12]. Многие митохондриальные функции напрямую регулируются уровнем ионов Ca^{2+} внутри органелл. Контроль митохондриальной концентрации Ca^{2+} имеет первостепенное значение для клеточной физиологии: данные исследований свидетельствуют о том, что ее дисрегуляция имеет ключевое значение в создании патологических состояний. Приток Ca^{2+} в митохондрии необходим для активации митохондрий [13].

В нашем исследовании 2 нед. активного самостоятельного роста меланомы сопровождались повышенным уровнем Ca^{2+} в митохондриях клеток не только опухоли, но и не поврежденной злокачественным процессом кожи. Через 3 нед. в митохондриях клеток опухоли поддерживался высокий уровень Ca^{2+} , а в митохондриях клеток кожи он снижался до уровня у интактных мышей. Однако наибольший интерес представляло повышение содержания кальция практически в 100 раз в митохондриях клеток кожи под влиянием хронической нейрогенной боли.

Результаты работы Umamoto T. et al. (2018) показывают, что регуляция клеточного цикла гемопоэтических стволовых клеток при стрессе зависит от пути Ca^{2+} -митохондрии [13]. Кроме того, путь Ca^{2+} -митохондрии сопровождается повышенным потенциалом поглощения глюкозы. Поскольку гликолиз связан с митохондриальным энергетическим метаболизмом, повышенный уровень гликолиза в стволовых клетках может также способствовать активации функций митохондрий для инициации деления клеток. Это исследование демонстрирует, что накопление Ca^{2+} в митохондриях предшествует делению гемопоэтических стволовых клеток при стрессе. Надлежащее подавление пути Ca^{2+} -митохондрии необходимо для самообновления гемопоэтических стволовых клеток [13].

Учитывая этот факт, можно предположить, что при самостоятельном росте меланомы в ней на протяжении всего срока исследования, а в коже, не затронутой злокачественным процессом, на протяжении 2 нед. происходит активная дифференцировка и деление стволовых клеток. Что касается роста меланомы на фоне ХНБ, то, вероятно, еще на этапе хронизации болевого воздействия произошла активная дифференцировка стволовых клеток в коже, и перевивка на этом фоне меланомы обусловила не только активный рост опухоли, но и ее обширное метастазирование. Поэтому уже в самой меланоме, растущей на фоне ХНБ, и в коже, не пораженной злокачественным процессом, снижение уровня Ca^{2+} в митохондриях обеспечивало самообновление стволовых клеток.

Прямым доказательством вклада митохондриальной дисрегуляции Ca^{2+} являются данные, показывающие, что фармакологическое вмешательство с агонистом митохондриального $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, CGP-37157, замедляет рост клеток и повышает восприимчивость к апоптозу при злокачественной меланоме B16BL6 [14]. Клетки поддерживают динамический баланс основных внутриклеточных параметров, который постоянно нарушается внутренними и внешними факторами – «стрессорами». Ответ на стресс – это процесс, вызываемый стрессорами для восстановления гомеостаза [15]. Критическим аспек-

том всех молекулярных и физиологических систем реагирования на стресс является их потребность в энергии, обеспечиваемая митохондриями [16].

Очевидно, что полученные нами результаты можно трактовать с позиций стресса, связанного как с созданием в организме состояния ХНБ, так и с ростом меланомы в самостоятельном варианте и на фоне ХНБ.

В ходе развития опухоли раковые клетки сталкиваются с различными стрессовыми факторами микроокружения, включая гипоксию и недостаток питательных веществ [17]. Когда клетки ощущают внутриклеточные или внеклеточные стрессовые факторы, возникает активация внутреннего апоптотического пути [18]. Стрессорные стимулы запускают каскад передачи сигналов проапоптотическими членами семейства Bcl-2, чья экспрессия и активация в конечном итоге приводят к нарушению митохондриальной функции через проницаемость митохондриальной наружной мембраны [19]. Лучшее всего охарактеризованной функцией белков семейства Bcl-2 является контроль проницаемости наружной митохондриальной мембраны для высвобождения индуцирующих апоптоз факторов в цитозоль во время апоптоза. Тем не менее растущее количество доказательств выявило альтернативные «несмертельные» роли для многих белков, связанных с Bcl-2, в регуляции митохондриальной динамики, аутофагии, митохондриальной энергетики, а также кривизны мембран и активности каналов [20]. Известно, что повышенная экспрессия антиапоптотических белков семейства Bcl-2 в раковых клетках необходима для подавления проапоптотического эффекта онкогенной трансформации и нестабильности генома [21].

В нашем исследовании при самостоятельном росте меланомы в митохондриях клеток опухоли и в митохондриях клеток кожи, не затронутой злокачественным процессом, динамика уровня Bcl-2 совпадала с динамикой уровня кальция. Этот факт можно рассматривать как контроль проницаемости наружной митохондриальной мембраны для регулирования уровня кальция и активации митохондрий в результате стресса, вызванного опухолевым ростом. Вместе с тем в митохондриях клеток опухоли, растущей на фоне хронической боли, была несколько иная динамика уровня Bcl-2, похожая на динамику уровня каспазы-9.

Также нами было установлено, что уровень Bcl-2 митохондрий на основных этапах самостоятельного роста меланомы и роста меланомы на фоне ХНБ находился в реципрокных взаимоотношениях с уровнем AIF в опухоли и частично в неизменной коже, хотя в митохондриях клеток кожи мышей только с хронической болью отмечено однонаправленное изменение уровня указанных факторов.

Апоптоз-индуцирующий фактор (AIF) – это митохондриальная оксидоредуктаза, которая участвует в программах гибели клеток [22]. Однако роль AIF как эволюционно консервативного «палача» была недостаточной для объяснения некоторых фенотипов, наблюдаемых у мышей с дефицитом этого фактора. Другой взгляд на функцию AIF пришел из характеристики модели мыши-мутанта Harlequin и того факта, что некоторые из фенотипов не могут быть просто согласованы как следствие aberrantных программ гибели клеток. Было установлено, что AIF имеет дополнительные функции, помимо установленного вклада в процессы гибели клеток. В подтверждение этой гипотезы была проведена серия исследований на моделях клеточных культур, указывающих на вспомогательную роль AIF в дыхании митохондрий, которая имеет ключевое значение для выживания клеток [23]. Авторы обнаружили, что клетки человека или мыши, лишенные AIF, демонстрируют высокую продукцию лактата и повышенную зависимость от образования гликолитического АТФ из-за существенного снижения активности комплекса I дыхательной цепи. Хотя сам AIF не является частью комплекса I, AIF-дефицитные клетки демонстрируют пониженное содержание комплекса I и его компонентов, что указывает на роль AIF в биогенезе и/или поддержании этого полипротеинового комплекса. Дальнейшие исследования в клетках и тканях без AIF показали, что первичным митохондриальным дефектом является потеря субъединиц респираторного комплекса, причем комплекс I несет наиболее серьезное повреждение. Таким образом, строительные блоки апоптотического механизма митохондрий имеют нормальные функции, не связанные со смертью клеток. Это относится к AIF, двуликой молекуле с апоптогенными свойствами, которая, кроме того, требуется для нормального процесса окислительного фосфорилирования [22].

С этих позиций полученные нами результаты изучения уровня AIF в митохондриях клеток опухоли и не затронутой злокачественным процессом кожи при росте меланомы в самостоятельном варианте и при стимуляции роста хронической болью можно трактовать как снижение дыхательной функции и активности окислительного фосфорилирования, необходимые для роста и развития злокачественной опухоли. Имеются данные, свидетельствующие о том, что эффективное митохондриальное дыхание предотвращает рак [24]. Кроме того, дефицит AIF приводит к большей чувствительности к окислительному стрессу [22]. Важно отметить, что дефицит AIF приводит к тяжелой митохондриальной дисфункции, вызывающей мышечную атрофию и нейродегенерацию у модельных организмов, а также у людей.

Вместе с тем мы не можем однозначно объяснить снижение уровня AIF в митохондриях изученных образцов. Это может быть как снижение его синтеза как белка, так и выход из митохондрий через увеличенные поры внешней митохондриальной мембраны и накопление его в цитозоле клеток.

Известно, что умеренная и сильная экспрессия AIF в цитозоле опухолевых клеток коррелировала с менее благоприятным прогнозом у больных с меланомой. Конфокальная микроскопия подтвердила локализацию AIF с митохондриальным маркером в опухолевых клетках. Повышенная экспрессия белка AIF выглядит как новый негативный прогностический фактор, прогнозирующий 5-летнюю выживаемость [25].

Цитохром С, так же как AIF, выполняет ключевые функции в поддержании функционирования митохондрий и в выполнении программы гибели клетки. Цитохром С является важным компонентом дыхательной цепи митохондрий, ответственным за перенос электронов из комплекса III в IV [26]. Цитохром С играет важную регуляторную роль в окислительном фосфорилировании благодаря его высоко динамичным взаимодействиям с окислительно-восстановительными мишенями и демонстрирует быструю смену во время цикла обмена электронов. Применение цитохрома С в эксперименте и клинической практике оказало положительное влияние на течение опухолевого процесса [27, 28].

Многообещающим направлением исследований является изучение прямого или косвенного действия Ca^{2+} на фосфорилирование цитохрома С. Предполагается, что кальций является самым сильным сигналом для активации митохондрий и играет ключевую роль в условиях клеточного стресса, приводя к гиперактивности комплексов электронно-транспортной цепи и усилению поляризации наружной митохондриальной

мембраны, что способствует чрезмерному производству активных форм кислорода. Это может влиять на цитохром С через изменения в состоянии фосфорилирования [29]. Цитохром С может быть целью фосфорилирования по двум причинам: поскольку фосфорилирование цитохрома С приводит к ингибированию дыхания, и повышенное фосфорилирование будет способствовать эффекту Варбурга, а также фосфорилирование цитохрома С может влиять на апоптоз, как это было предположено в исследованиях с фосфомиметическим цитохромом С, который не смог вызвать какую-либо измеримую активацию каспазы-9 [30]. Поскольку злокачественным новообразованиям удастся избежать апоптоза, повышенное фосфорилирование цитохрома С может обеспечить механизм подавления апоптоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные, на наш взгляд, показывают, что длительный хронический болевой синдром может приводить к изменению системы регуляторов апоптоза в митохондриях кожи, что вносит свой вклад в стимуляцию роста меланомы на клеточном уровне.

Анализируя результаты, можно заключить:

1. в условиях роста опухоли в организме митохондрии клеток меланомы и неизменной кожи имеют схожую направленность изменения уровня факторов апоптоза, что, возможно, свидетельствует об их функционировании в условиях митохондриальной сети, во всяком случае, на уровне одного органа;
2. митохондрии клеток опухоли обеспечивают антиапоптотическое состояние самой опухоли и не затронуты злокачественным процессом кожи мышей, вероятно, обусловленное стрессорным состоянием кожи, вызванным ростом опухоли и особенно ростом опухоли на фоне ХНБ.

Участие авторов:

Франциянц Е.М. – разработка концепции и дизайна работы, анализ и интерпретация результатов, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Нескубина И.В. – проведение эксперимента, анализ и интерпретация результатов, подготовка и редактирование рукописи.

Сурикова Е.И. – выполнение биохимических и ИФА исследований, подготовка и редактирование рукописи.

Шихлырова А.И. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Каплиева И.В. – разработка концепции и дизайна эксперимента.

Немашкалова Л.А. – выполнение биохимических и ИФА исследований.

Трепитакки Л.К. – проведение эксперимента.

Authors contribution:

Frantsiyants E.M. – development of the concept and design of the work, analysis and interpretation of the results, final approval for publication of the manuscript.

Neskubina I.V. – conducting the experiment, analyzing and interpreting the results, preparing and editing the manuscript.

Surikova I.E. – implementation of biochemical and ELISA studies, drafting and editing of the manuscript.

Shikhlyarova A.I. – check critically for important intellectual content, final approval for publishing the manuscript.

Kaplieva I.V. – development of the concept and design of the experiment.

Nemashkalova L.A. – execution of biochemical and ELISA studies.

Trepitaki L.K. – experiment.

Список литературы

1. Austad SN. The Comparative Biology of Mitochondrial Function and the Rate of Aging. *Integr. Comp. Biol.* 2018;58(3):559–566. <https://doi.org/10.1093/icb/icy068>
2. Nguyen C, Pandey S. Exploiting Mitochondrial Vulnerabilities to Trigger Apoptosis Selectively in Cancer Cells. *Cancers (Basel)*. 2019 Jun 29;11(7). <https://doi.org/10.3390/cancers11070916>
3. Vaughn AE, Deshmukh M. Glucose metabolism inhibits apoptosis in neurons and cancer cells by redox inactivation of cytochrome C. *Nat. Cell Biol.* 2008 Dec;10(12):1477–1483. <https://doi.org/10.1038/ncb1807>
4. Schindler A, Foley E. Hexokinase 1 blocks apoptotic signals at the mitochondria. *Cell Signal.* 2013 Dec;25(12):2685–2692. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.08.035>
5. Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели. Гены и клетки. 2018;1:6–19. <https://doi.org/10.23868/201805001>
6. Lim TKY, Rone MB, Lee S, Antel JP, Zhang J. Mitochondrial and bioenergetic dysfunction in trauma-induced painful peripheral neuropathy. *Mol Pain.* 2015 Sep 17;11:58. <https://doi.org/10.1186/s12990-015-0057-7>
7. Chiu HY, Tay EXY, Ong DST, Taneja R. Mitochondrial Dysfunction at the Center of Cancer Therapy. *Antioxid Redox Signal.* 2020 Feb 10;32(5):309–330. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7898>
8. Favero G, Bonomini F, Franco C, Rezzani R. Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 11;20(3):765. <https://doi.org/10.3390/ijms20030765>
9. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепитки Л.К., Бандовкина В.А. и др. Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. *Российский журнал боли.* 2017;2(53):14–20.
10. Hou X-S, Wang H-S, Mugaka BP, Yang G-J, Ding Y. Mitochondria: promising organelle targets for cancer diagnosis and treatment. *Biomater Sci.* 2018 Nov 1;6(11):2786–2797. <https://doi.org/10.1039/c8bm00673c>
11. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;26(1-1):22–28.
12. Bhosale G, Sharpe JA, Sundier SY, Duchon MR. Calcium signaling as a mediator of cell energy demand and a trigger to cell death. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Sep;1350:107–116. <https://doi.org/10.1111/nyas.12885>
13. Umemoto T, Hashimoto M, Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Suda T. Ca²⁺-mitochondria axis drives cell division in hematopoietic stem cells. *J Exp Med.* 2018 Aug 6;215(8):2097–2113. <https://doi.org/10.1084/jem.20180421>
14. Fedida-Metula S, Feldman B, Koshelev V, Levin-Gromiko U, Voronov E, Fishman D. Lipid rafts couple store-operated Ca²⁺ entry to constitutive activation of PKB/Akt in a Ca²⁺/calmodulin-, Src- and PP2A-mediated pathway and promote melanoma tumor growth. *Carcinogenesis.* 2012 Apr;33(4):740–750. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs021>
15. Eisner V, Picard M, Hajnóczky G. Mitochondrial dynamics in adaptive and maladaptive cellular stress responses. *Nat Cell Biol.* 2018 Jul;20(7):755–765. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0133-0>
16. Picard M, McEwen BS, Epel ES, Sandi C. An energetic view of stress: Focus on mitochondria. *Front Neuroendocrinol.* 2018 Apr;49:72–85. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.01.001>
17. Dey S, Sayers CM, Verginadis II, Lehman SL, Cheng Y, Cerniglia GJ, et al. ATF4-dependent induction of heme oxygenase 1 prevents anoikis and promotes metastasis. *J Clin Invest.* 2015 Jul 1;125(7):2592–2608. <https://doi.org/10.1172/JCI78031>
18. Rogers C, Alnemri ES. Gasdermins in Apoptosis: New players in an Old Game. *Yale J Biol Med.* 2019 Dec;92(4):603–617.
19. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018 Mar;25(3):486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
20. Aouacheria A, Baghdiguian S, Lamb HM, Huska JD, Pineda FJ, Hardwick JM. Connecting mitochondrial dynamics and life-or-death events via Bcl-2 family proteins. *Neurochem Int.* 2017 Oct;109:141–161. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.04.009>
21. Gilmore A, King L. Emerging approaches to target mitochondrial apoptosis in cancer cells. *F1000Res.* 2019 Oct 24;8:F1000 Faculty Rev-1793. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18872.1>
22. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBioMedicine.* 2018 Apr;30:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>
23. Vahsen N, Candé C, Brière J-J, Bénit P, Joza N, Larochette N, et al. AIF deficiency compromises oxidative phosphorylation. *EMBO J.* 2004 Nov 24;23(23):4679–4689. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600461>
24. Seyfried TN. Cancer as a mitochondrial metabolic disease. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3:43. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00043>
25. Krasnik V, Furdova A, Svetlosakova Z, Kobzova D, Gergisakova H, Feketeova L, et al. Prognostic value of apoptosis inducing factor in uveal melanoma. *Neoplasma.* 2017;64(2):262–268. https://doi.org/10.4149/neo_2017_213
26. Pérez-Mejías G, Guerra-Castellano A, Díaz-Quintana A, De la Rosa MA, Díaz-Moreno I. Cytochrome C: Surfing Off the Mitochondrial Membrane on the Tops of Complexes III and IV. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019;17:654–660. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.05.002>
27. Сидоренко Ю.С., Карташов С.З., Франциянц Е.М. Способ лечения рака легкого. Патент RU № 2123342 C1, опубл. 20.12.1998 г.. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2123342C1_19981220.pdf
28. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитки Л.К., Канаев П.А., Шенгер А.А. и др. Способ предотвращения развития злокачественного процесса в эксперименте.

Патент RU № 2559086 C1, опубл. 10.08.2015. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2559086C1_20150810.pdf
29. Hüttemann M, Lee I, Grossman LI, Doan JW, Sanderson TH. Phosphorylation of mammalian cytochrome C and cytochrome C oxidase in the regulation of cell destiny: respiration, apoptosis, and human disease. *Adv Exp Med Biol.* 2012;748:237–264. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3573-0_10

References

1. Austad SN. The Comparative Biology of Mitochondrial Function and the Rate of Aging. *Integr. Comp. Biol.* 2018;58(3):559–566. <https://doi.org/10.1093/icb/icy068>
2. Nguyen C, Pandey S. Exploiting Mitochondrial Vulnerabilities to Trigger Apoptosis Selectively in Cancer Cells. *Cancers (Basel).* 2019 Jun 29;11(7). <https://doi.org/10.3390/cancers11070916>
3. Vaughn AE, Deshmukh M. Glucose metabolism inhibits apoptosis in neurons and cancer cells by redox inactivation of cytochrome C. *Nat. Cell Biol.* 2008 Dec;10(12):1477–1483. <https://doi.org/10.1038/ncb1807>
4. Schindler A, Foley E. Hexokinase 1 blocks apoptotic signals at the mitochondria. *Cell Signal.* 2013 Dec;25(12):2685–2692. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.08.035>
5. Deev RV, Bilyalov AI, Zhampeisov TM. Modern ideas about cell death. *Genes & Cells.* 2018;1:6–19. (In Russian). <https://doi.org/10.23868/201805001>
6. Lim TKY, Rone MB, Lee S, Antel JP, Zhang J. Mitochondrial and bioenergetic dysfunction in trauma-induced painful peripheral neuropathy. *Mol Pain.* 2015 Sep 17;11:58. <https://doi.org/10.1186/s12990-015-0057-7>
7. Chiu HY, Tay EXY, Ong DST, Taneja R. Mitochondrial Dysfunction at the Center of Cancer Therapy. *Antioxid Redox Signal.* 2020 Feb 10;32(5):309–330. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7898>
8. Favero G, Bonomini F, Franco C, Rezzani R. Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 11;20(3):765. <https://doi.org/10.3390/ijms20030765>
9. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Some mechanisms of increasing malignancy of B16/F10 melanoma in female mice with chronic pain. *Russian Journal of Pain.* 2017;2(53):14–20. (In Russian).
10. Hou X-S, Wang H-S, Mugaka BP, Yang G-J, Ding Y. Mitochondria: promising organelle targets for cancer diagnosis and treatment. *Biomater Sci.* 2018 Nov 1;6(11):2786–2797. <https://doi.org/10.1039/c8bm00673c>
11. Egorova M.V., Afanasiev S.A. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: Modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal.* 2011;26(1-1):22–28. (In Russian).
12. Bhosale G, Sharpe JA, Sundier SY, Duchon MR. Calcium signaling as a mediator of cell energy demand and a trigger to cell death. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Sep;1350:107–116. <https://doi.org/10.1111/nyas.12885>

30. Pecina P, Borisenko GG, Belikova NA, Tyurina YY, Pecinova A, Lee I, et al. Phosphomimetic substitution of cytochrome C tyrosine 48 decreases respiration and binding to cardiolipin and abolishes ability to trigger downstream caspase activation. *Biochemistry.* 2010 Aug 10;49(31):6705–6714. <https://doi.org/10.1021/bi100486s>
13. Umemoto T, Hashimoto M, Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Suda T. Ca²⁺-mitochondria axis drives cell division in hematopoietic stem cells. *J Exp Med.* 2018 Aug 6;215(8):2097–2113. <https://doi.org/10.1084/jem.20180421>
14. Fedida-Metula S, Feldman B, Koshelev V, Levin-Gromiko U, Voronov E, Fishman D. Lipid rafts couple store-operated Ca²⁺ entry to constitutive activation of PKB/Akt in a Ca²⁺/calmodulin-, Src- and PP2A-mediated pathway and promote melanoma tumor growth. *Carcinogenesis.* 2012 Apr;33(4):740–750. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs021>
15. Eisner V, Picard M, Hajnóczky G. Mitochondrial dynamics in adaptive and maladaptive cellular stress responses. *Nat Cell Biol.* 2018 Jul;20(7):755–765. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0133-0>
16. Picard M, McEwen BS, Epel ES, Sandi C. An energetic view of stress: Focus on mitochondria. *Front Neuroendocrinol.* 2018 Apr;49:72–85. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.01.001>
17. Dey S, Sayers CM, Verginadis II, Lehman SL, Cheng Y, Cerniglia GJ, et al. ATF4-dependent induction of heme oxygenase 1 prevents anoikis and promotes metastasis. *J Clin Invest.* 2015 Jul 1;125(7):2592–2608. <https://doi.org/10.1172/JCI78031>
18. Rogers C, Alnemri ES. Gasdermins in Apoptosis: New players in an Old Game. *Yale J Biol Med.* 2019 Dec;92(4):603–617.
19. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018 Mar;25(3):486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
20. Aouacheria A, Baghdiguian S, Lamb HM, Huska JD, Pineda FJ, Hardwick JM. Connecting mitochondrial dynamics and life-or-death events via Bcl-2 family proteins. *Neurochem Int.* 2017 Oct;109:141–161. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.04.009>
21. Gilmore A, King L. Emerging approaches to target mitochondrial apoptosis in cancer cells. *F1000Res.* 2019 Oct 24;8:F1000 Faculty Rev-1793. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18872.1>
22. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBioMedicine.* 2018 Apr;30:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>
23. Vahsen N, Candé C, Brière J-J, Bénit P, Joza N, Larochette N, et al. AIF deficiency compromises oxidative phosphorylation. *EMBO J.* 2004 Nov 24;23(23):4679–4689. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600461>

24. Seyfried TN. Cancer as a mitochondrial metabolic disease. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3:43. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00043>
25. Krasnik V, Furdova A, Svetlosakova Z, Kobzova D, Gergisakova H, Feketeova L, et al. Prognostic value of apoptosis inducing factor in uveal melanoma. *Neoplasma.* 2017;64(2):262–268. https://doi.org/10.4149/neo_2017_213
26. Pérez-Mejías G, Guerra-Castellano A, Díaz-Quintana A, De la Rosa MA, Díaz-Moreno I. Cytochrome C: Surfing Off of the Mitochondrial Membrane on the Tops of Complexes III and IV. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019;17:654–660. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.05.002>
27. Sidorenko JuS, Kartashov SZ, Frantsiyants EM. Method of treatment of patients with lung cancer Patent RF № 2123342 C1, published 20.12.1998. (In Russian). Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2123342C1_19981220.pdf
28. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Kanaev PA, Shenger AA, et al. Method for preventing malignant process development experimentally. Patent RF № 2559086 C1, published 10.08.2015. (In Russian). Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2559086C1_20150810.pdf
29. Hüttemann M, Lee I, Grossman LI, Doan JW, Sanderson TH. Phosphorylation of mammalian cytochrome C and cytochrome C oxidase in the regulation of cell destiny: respiration, apoptosis, and human disease. *Adv Exp Med Biol.* 2012;748:237–264. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3573-0_10
30. Pecina P, Borisenko GG, Belikova NA, Tyurina YY, Pecinova A, Lee I, et al. Phosphomimetic substitution of cytochrome C tyrosine 48 decreases respiration and binding to cardiolipin and abolishes ability to trigger downstream caspase activation. *Biochemistry.* 2010 Aug 10;49(31):6705–6714. <https://doi.org/10.1021/bi100486s>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Сурикова Екатерина Игоревна* – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103

Каплиева Ирина Викторовна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146

Трепитак Лидия Константиновна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, deputy director general for science, head of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Ekaterina I. Surikova* – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103

Irina V. Kaplieva – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Lyudmila A. Nemashkalova – researcher at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146

Lidiya K. Trepitaki – assistant researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359



ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТА РАЗВИТИЯ МЕЛАНОМЫ В16/F10 НА СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ В МИТОХОНДРИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ САМОК МЫШЕЙ

О.И.Кит, Е.М.Франциянц, И.В.Нескубина, Е.И.Сурикова*, И.В.Каплиева, В.А.Бандовкина

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Цель исследования. Изучить уровень кальция в митохондриях клеток различных органов при стандартном и стимулированном росте экспериментальной меланомы В16/F10.

Материалы и методы. Работа выполнена на самках мышей линии С57BL/6 ($n=168$). Экспериментальные группы: интактная ($n=21$), группа с воспроизведением модели хронической нейрогенной боли (ХНБ) ($n=21$), группа М – меланомы В16/F10 ($n=63$), группа М+ХНБ – мыши ($n=63$), которым меланому В16/F10 трансплантировали через 3 недели после создания модели ХНБ. В митохондриальных образцах биохимическим методом определяли концентрацию кальция с арсеназом III (Абрис+®, Россия). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. Установлено, что ХНБ вызывает снижение уровня кальция в митохондриях клеток мозга в 1,4 раза ($p=0,00153$), печени в 2,6 раза, сердца в 3,2 раза и повышение в коже в 97,1 раза. При стандартном росте меланомы В16/F10 уровень кальция в митохондриях клеток большей части исследуемых органов на начальном этапе роста меланомы увеличивался, а к терминальному этапу опухолевого роста снижался до интактных величин и ниже. В митохондриях клеток опухоли на всех этапах стандартного роста меланомы уровень кальция был стабильно высоким. На начальном этапе стимулированного опухолевого роста по средствам ХНБ фиксировали снижение кальция в митохондриях кожи в 5,7 раза и накопление его в митохондриях мозга в 6,6 раза, сердца в 5,5 раза, почек в 1,5 раза. На терминальном этапе стимулированного роста меланомы в митохондриях абсолютно всех органов зафиксировали предельно низкие значения кальция. В митохондриях клеток опухоли на всех этапах стимулированного роста меланомы отмечали стабильно низкий уровень кальция.

Заключение. Рост меланомы В16/F10 у самок мышей сопровождается нарушением содержания кальция, что является проявлением митохондриальной дисфункции, затрагивающей большинство органов. Стимуляция роста меланомы посредством ХНБ в отличие от стандартного варианта роста вносит определенные изменения по накоплению кальция в митохондриях клеток не только органов, но и в самой опухоли. Хронический болевой синдром, который сопровождает злокачественный процесс, способен влиять на его течение с вовлечением митохондрий и модификацией их функций.

Ключевые слова:

митохондрии, кальций, хроническая нейрогенная боль, экспериментальная меланомы В16/F10, мыши-самки, внутренние органы.

Для цитирования

Кит О.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А. Влияние варианта развития меланомы В16/F10 на содержание кальция в митохондриях различных органов самок мышей. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(1): 20–29.
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-2>

Для корреспонденции

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 05.06.2020, Рецензия (1) 22.06.2020, Рецензия (2) 25.06.2020, Принята к печати 10.03.2021

INFLUENCE OF B16/F10 MELANOMA GROWTH VARIANT ON CALCIUM LEVELS IN MITOCHONDRIA IN VARIOUS ORGANS OF FEMALE MICE

O.I.Kit, E.M.Frantsiyants, I.V.Neskubina, E.I.Surikova*, I.V.Kaplieva, V.A.Bandovkina

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To analyze the calcium levels in mitochondria of cells in different organs in standard and stimulated growth of experimental B16/F10 melanoma.

Materials and Methods. The study included female C57BL/6 mice ($n=168$). Experimental groups: intact group ($n=21$), group with a model of chronic neurogenic pain (CNP) ($n=21$), group M – B16/F10 melanoma ($n=63$), group M+CNP – mice ($n=63$) with transplantation of B16/F10 melanoma 3 weeks after CNP model creation. The concentration of calcium in mitochondrial samples was determined by a biochemical method (Abris+, Russia). Results were statistically analyzed using the Statistica 10.0 program.

Results. CNP decreased calcium levels in mitochondria of cells in the brain by 1.4 ($p=0.00153$) times, liver by 2.6 times and heart by 3.2 times and increased the levels in the skin by 97.1 times. In standard growth of experimental melanoma, levels of calcium in cell mitochondria in most of the studied organs increased at the initial stage of the melanoma growth, and decreased to intact values and lower by the terminal stage. In the mitochondria of tumor cells, calcium levels were stably high at all stages of standard tumor growth. At the initial stage of CNP-stimulated tumor growth, a decrease in calcium in the mitochondria of the skin by 5.7 times and its accumulation in the mitochondria of the brain by 6.6 times, heart, and kidneys were recorded by 1.5 times. At the terminal stage of stimulated melanoma growth, extremely low calcium values were recorded in the mitochondria of all organs. A stably low level of calcium was registered in the mitochondria of tumor cells at all stages of stimulated melanoma growth.

Conclusions. The growth of experimental B16/F10 melanoma in female mice is accompanied by mitochondrial dysfunction affecting most organs. Stimulation of the growth of experimental melanoma with chronic neurogenic pain, unlike the standard growth variant, changes accumulation of calcium in the mitochondria of cells both in organs and in the tumor itself. The chronic pain syndrome accompanying a malignant process can influence its course with the involvement of mitochondria and the modification of their functions.

Keywords:

mitochondria, calcium, chronic neurogenic pain, experimental B16/F10 melanoma, female mice, internal organs.

For citation

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A. Influence of B16/F10 melanoma growth variant on calcium levels in mitochondria in various organs of female mice. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(1): 20-29.
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-2>

For correspondence

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 05.06.2020, Review (1) 22.06.2020, Review (2) 25.06.2020, Accepted 10.03.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак характеризуется неконтролируемой скоростью пролиферации клеток даже при низкой доступности питательных веществ, что поддерживается метаболическим перепрограммированием, которое в настоящее время признано одним из ведущих признаков рака [1]. Митохондрии являются динамическими органеллами, участвующими в многочисленных физиологических функциях. Помимо своей функции в производстве аденозинтрифосфата (АТФ), митохондрии регулируют процесс гибели клеток, образование активных форм кислорода (АФК), участвуют в активации иммунитета и обмене веществ. Митохондрии также играют ключевую роль в буферизации цитозольного кальция, а кальций, транспортируемый в матрикс, регулирует метаболизм митохондрий. Недавно идентификация митохондриального кальциевого унипортера (MCU) и связанных с ним регуляторов позволила охарактеризовать новые физиологические роли кальция как в митохондриальном, так и в клеточном гомеостазе [2]. Отто Варбург был первым, кто установил связь между раком и митохондриями; однако он интерпретировал усиленный аэробный гликолиз как митохондриальную дисфункцию. Сегодня принято считать, что многие типы раковых клеток для поддержания своего гомеостаза нуждаются в полностью функциональных митохондриях. Кальций (Ca^{2+}) – ключевой регулятор нескольких клеточных процессов – доказал свою важность для митохондриального метаболизма. Для поддержания митохондриальной функции и клеточного энергетического баланса необходим инозитол-1,4,5-трифосфатный рецептор (IP3R) – опосредованный перенос Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула в митохондрии через MCU. Как IP3R, так и MCU сверхэкспрессируются в нескольких типах раковых клеток, и ингибирование связи Ca^{2+} между этими двумя переносчиками вызывает остановку пролиферации, уменьшение миграции и гибель клеток через механизмы, которые не до конца понятны [1].

Накопление Ca^{2+} в митохондриальном матриксе имеет важные последствия для нескольких процессов, включая аутофагию, метаболизм и апоптоз [3, 4]. Во многих типах клеток для поддержания многоклеточных ответов используется повсеместный сигнальный механизм Ca^{2+} , представленный динамическим изменением концентрации свободного цитозольного Ca^{2+} , что обычно называют « Ca^{2+} колебания». Эти внутриклеточные переходные и локальные повышения Ca^{2+} генерируются каналами его высвобождения, расположенными в эндоплазматическом ретикулуме (ER). Кальций может

распространяться внутри клетки с помощью сложной сети высвобождающих Ca^{2+} эффекторов (таких как IP3, cADPR и NAADP), которые по отдельности или в комбинации управляют преобразованием локальных сигналов для достижения четко определенной пространственно-временной картины передачи сигналов [5]. В то время как колебания Ca^{2+} имеют решающее значение для стимулирования митохондриального метаболизма, постоянное увеличение митохондриального Ca^{2+} вызывает гибель клеток, например, через открытые поры перехода проницаемости митохондрий (mPTP) [3, 4]. Другая важная находка касается белка GPX8, глутатионпероксидазы, в наружной митохондриальной мембране (MAM), где он избирательно регулирует накопление и поток Ca^{2+} через свой трансмембранный домен [6]. MAM также играет роль в митохондриальной биоэнергетике, митохондриальной морфологии и подвижности митохондрий, а непосредственная близость органелл регулирует механизм, ответственный за митохондриальную динамику [7]. Сообщалось, что митохондриальный белок – Miro-1, который прикреплен к внутренней митохондриальной мембране (ОММ) своим трансмембранным доменом и выступает в цитозоль, – взаимодействует с некоторыми белками и организует движение митохондрий вдоль микротрубочек в зависимости от уровня кальция [8].

Взаимодействие между ER и митохондриями при раке было описано во многих исследованиях, обсуждающих функцию онкогенов и онкосупрессоров в модуляции переноса Ca^{2+} и активных форм кислорода (ROS) в MAMs [9, 10]. В частности, доклад Sassano et al. [11] обрисовывает в общих чертах роль MAMs в росте рака. Таким образом, MAM и Ca^{2+} играют ключевую роль в клеточной адаптации и путях гибели клеток, влияя на функцию раковых клеток [12].

Цель исследования: изучить уровень кальция в митохондриях клеток различных органов при стандартном и стимулированном росте экспериментальной меланомы B16/F10.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на мышах-самках линии C57BL/6 ($n=168$), 8-недельного возраста с начальной массой 21–22 г. Животные были распределены методом случайной выборки на следующие экспериментальные группы: интактная группа ($n=21$), группа с воспроизведением модели хронической нейрогенной боли (ХНБ) ($n=21$), группа М меланомы B16/F10 – мыши ($n=63$) со стандартной подкожной трансплантацией меланомы B16/F10,

группа ХНБ+М – мыши ($n=63$), которым меланому B16/F10 трансплантировали через 3 недели после создания модели хронической нейрогенной боли. В исследовании были использованы животные, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). В работе использовали штамм мышинной меланомы B16/F10, полученный из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики. Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 31.05.2018 г. был одобрен протокол исследования (протокол этического комитета № 2).

Трансплантация меланомы B16/F10 животным осуществлялась путем стандартного подкожного введения опухолевой взвеси под правую лопатку в объеме по 0,5 мл взвеси клеток в разведении 1:10 в физиологическом растворе. При стандартной трансплантации опухоль появляется в 100% случаев, достаточно быстро растёт и на 12–16 сутки роста метастазирует преимущественно гематогенно в легкие (60–90%), реже – в печень и селезенку.

Модель хронической нейрогенной боли (ХНБ) воспроизводили наложением лигатуры на седалищный нерв с двух сторон под ксила-золетилловым наркозом [13]. Наркоз: ксила-золетилловый, за 10 минут до основного наркоза; премедикация: ксилазин (препарат Ксила) внутримышечно, в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем через 10 минут вводили Золетил-50 в дозе 10 мг на 100 г массы.

Декапитацию животных производили на гильотине, в группе М и в группе М+ХНБ после трансплантации меланомы B16/F10 в сроки: 1-я неделя – 7 день роста меланомы, 2-я неделя – 14 день роста меланомы и 3-я неделя – 21 день роста меланомы. Животных группы ХНБ выводили из эксперимента через 3 недели после воспроизведения модели ХНБ, одновременно декапитировались интактные животные. У животных после декапитации быстро иссекали кожу, опухоль, а также извлекали мозг, печень, почки и сердце. Условно здоровую кожу

иссекали на максимально удаленном расстоянии от опухолевого узла. Митохондрии выделяли по методу Егоровой М.В., Афанасьева С.А. [14] (с применением хладагентов и дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER USA). Полученные митохондриальные образцы (концентрация белка 4–6 г/л) до анализа хранили при -80°C в среде выделения. Биохимическим методом определяли концентрацию кальция (Ca^{2+}) с арсеназо III (Абрис+, Россия), белка – биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум, Россия) на автоматическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology INC, USA).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса (множественные сравнения). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, за уровень достоверности или статистической значимости принимали $p \leq 0,05$. При статистической обработке, полученных результатов соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, обращает внимание различное содержание кальция в митохондриях клеток исследуемых органов у интактных животных (табл. 1). Так минимальный уровень обнаружен в коже мышей, после этого следуют митохондрии сердца и мозга – в 19 раз и 26 раз выше относительно митондрий кожи, затем почки – в 41 раз выше и печень – в 79 раз. Механизмы этих эффектов не ясны, хотя предположительно они должны зависеть от вида и возраста животного, а также от типа ткани.

В качестве фактора, стимулирующего рост меланомы, выбрали воздействие хронической нейрогенной боли – ХНБ [13]. Установлено, что у самок мышей линии C57BL/6 ХНБ вызывала разнонаправленные изменения уровня кальция в митохондриях изученных органов относительно митондрий органов интактных животных: он снизился в мозге в 1,4 раза, в печени – в 2,6 раза, в сердце – в 3,2 раза, не изменился в почках и повысился в коже в 97 раз.

Далее изучили уровень кальция в митохондриях клеток указанных органов в динамике стандартного роста экспериментальной меланомы (М). Обна-

ружено, что в мозге животных на протяжении 1–2 недель уровень кальция превосходил контрольные значения в соответствующем органе в 3,1 раза, снижаясь в 2,1 раза через 3 недели, но оставаясь в 1,5 раза выше контрольных величин. В митохондриях клеток печени через 1 и 2 недели роста меланомы уровень кальция не имел статистически значимых отличий от показателя в соответствующем органе интактных животных, а через 3 недели снижался в 4,6 раза. В митохондриях клеток сердца уровень кальция через 1 неделю снизился в 2,7 раза относительно показателя в митохондриях сердца интактных мышей, через 2 недели – в 6,3 раза, через 3 недели – в 9,5 раза. В митохондриях клеток почек через 1 неделю роста меланомы уровень кальция был выше показателя в митохондриях почек интактных мышей в 1,9 раза, через 2 недели снизился относительно предыдущего срока исследования в 2,8 раза и был в 1,5 раза ниже контрольных величин,

а через 3 недели снизился в 28 раз относительно предыдущего срока исследования и стал в 41 раз ниже контрольных показателей. В митохондриях клеток кожи, непораженной злокачественным процессом, уровень кальция через 1 неделю роста экспериментальной меланомы был в 84 раза выше показателя в митохондриях кожи интактных животных, через 2 недели показатель снизился в 1,9 раза относительно предыдущего срока и был в 45 раз выше контроля, а через 3 недели уровень кальция в митохондриях непораженной кожи был в пределах нормы. В ткани меланомы на протяжении всех трех недель ее роста уровень кальция вне зависимости от этапа исследования был выше контрольных величин в среднем в 60 раз.

Иная динамика уровня кальция в митохондриях клеток органов зарегистрирована у мышей с ростом меланомы на фоне ХНБ. Найдено, что в митохондриях мозга животных с меланомой на фоне ХНБ че-

Таблица 1. Динамика кальция в митохондриях органов при стандартном и стимулированном росте меланомы B16/F10 у самок линии C57BL/6
Table 1. The dynamics of calcium in organ mitochondria in standard and stimulated B16/F10 melanoma growth in C57BL/6 females

Группы Животных / Animal groups	мозг / brain	печень / liver	сердце / heart	почки / kidneys	кожа / skin	опухоль / tumor
Интактные / Intact	0,263±0,0144	0,79±0,031	0,194±0,010	0,409±0,030	0,01±0,001	-
ХНБ / CNP	0,192±0,0097 ¹ p ¹ =0,00153	0,295±0,019 ¹ p ¹ =0,00000	0,061±0,0033 ¹ p ¹ =0,00000	0,441±0,023	0,967±0,01 ¹ p ¹ =0,00000	-
М 1 неделя / M 1 st week	0,868±0,0399 ² p ² =0,00000	0,761±0,027	0,067±0,0153 ² p ² =0,00000	0,776±0,027 ² p ² =0,00000	0,837±0,162 ² p ² =0,00000	0,575±0,018 ² p ² =0,00000
М 2 неделя / M 2 nd week	0,801±0,0522 ² p ² =0,00000	1,014±0,035 ^{2,3} p ² =0,00042 p ³ =0,00017	0,0294±0,0025 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,03037	0,283±0,022 ^{2,3} p ² =0,00640 p ³ =0,00000	0,453±0,113 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,675±0,052 ² p ² =0,00000
М 3 неделя / M 3 rd week	0,377±0,0195 ^{2,3} p ² =0,00051 p ³ =0,00000	0,167±0,0136 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,024±0,0019 ² p ² =0,00000	0,009±0,0006 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,01±0,001 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,561±0,046 ² p ² =0,00000
ХНБ+М 1 неделя / CNP + M 1 st week	1,248±0,0389 ² p ² =0,00000	0,335±0,017	0,326±0,0157 ² p ² =0,00000	0,645±0,031 ² p ² =0,00021	0,173±0,034 ² p ² =0,00000	0,026±0,002 ² p ² =0,00000
ХНБ+М 2 неделя / CNP + M 2 nd week	0,010±0,0009 ^{2,3} p ² =0,0000 p ³ =0,00000	0,010±0,0004 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,010±0,0006 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,01±0,0009 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,01±0,001 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000	0,01±0,001 ^{2,3} p ² =0,00000 p ³ =0,00000
ХНБ+М 3 неделя / CNP + M 3 rd week	0,010±0,00090 ² p ² =0,00000	0,009±0,0009 ² p ² =0,00000	0,010±0,0007 ² p ² =0,00000	0,013±0,0009 ² p ² =0,00000	0,01±0,001 ² p ² =0,00000	0,01±0,001 ² p ² =0,00000

Примечание: ¹ – статистически значимо по отношению к показателю в интактной группе; ² – статистически значимо по отношению к показателю в соответствующей контрольной группе; ³ – статистически значимо по отношению к показателю на предыдущем сроке исследования.

Note: ¹ – statistically significant in relation to the indicator in the intact group; ² – statistically significant in relation to the corresponding control group indicator; ³ – statistically significant in relation to the indicator during the previous period of the study.

рез 1 неделю уровень кальция возрос относительно соответствующих контрольных значений в 6,6 раза, снижаясь со 2-й недели, и оставаясь в этот и последующий сроки в 19 раз ниже контрольных величин. В митохондриях клеток печени через 1 неделю не найдено статистически значимых изменений уровня кальция, а через 2 и 3 недели показатель резко снижался и оставался в 30 раз ниже значений в митохондриях печени у интактных мышей с ХНБ. В митохондриях клеток сердца уровень кальция через 1 неделю повысился в 5,5 раза относительно показателя в митохондриях сердца интактных мышей, через 2 и 3 недели снизился в 33 раза относительно предыдущего срока и оставался в 6 раз ниже контрольных величин. В митохондриях клеток почек животных с меланомой на фоне ХНБ через 1 неделю роста меланомы уровень кальция был выше показателя в митохондриях почек интактных мышей в 1,5 раза, через 2–3 недели снизился относительно предыдущего срока исследования в 65 раз, и был в 44 раза ниже контрольных величин. В митохондриях клеток кожи, непораженной злокачественным процессом, уровень кальция через 1 неделю роста экспериментальной меланомы на фоне ХНБ был в 5,7 раза ниже показателя в соответствующем контроле, снизившись через 2–3 недели в 17 раз относительно предыдущего срока и оставаясь в 97 раз ниже контроля. В ткани меланомы, растущей на фоне ХНБ, на протяжении всех трех недель ее роста уровень кальция вне зависимости от этапа исследования был ниже контрольных величин в коже с ХНБ в среднем в 57,1 раза.

Контроль митохондриальной концентрации Ca^{2+} имеет важное значение для функционирования клеток организма. Многие митохондриальные функции напрямую регулируются уровнем ионов Ca^{2+} внутри органелл. Существует концепция, в которой говорится о том, что его дисрегуляция имеет первостепенное значение в возникновении патологических состояний. Приток Ca^{2+} в митохондрии необходим для активации митохондрий и почти всегда свидетельствует о повышенном потреблении энергии в клетках [15].

Обнаруженное в настоящем исследовании различное содержание кальция в митохондриях органов интактных мышей свидетельствует об их различной потребности в энергии в физиологических условиях. ХНБ воздействует на организм мышей как возмущающий фактор, приводящий к изменению функциональной способности митохондрий ряда органов. Падение уровня кальция в мозге, печени и сердце свидетельствует о снижении активации митохондрий и уменьшении потребления энергии в этих клетках. Напротив, увеличение уровня каль-

ция в митохондриях кожи указывает на то, что ХНБ вызвала активацию этих органелл и усиление энергетических процессов. ХНБ не оказала влияние на метаболизм кальция в почках. Выявленная дисфункция митохондрий согласуется и с гипотезой этиопатогенеза хронической нейрогенной боли [16].

Одна неделя стандартного развития меланомы привела к значимому повышению уровня кальция в митохондриях мозга, почек и кожи. В митохондриях мозга такая ситуация сохранялась и через 2 недели, снижение найдено только через 3 недели, но при этом уровень кальция все равно не достиг интактных значений. В митохондриях печени повышение уровня кальция происходит через 2 недели развития меланомы и отмечено падение ниже интактных значений через 3 недели. В митохондриях сердца, почек и кожи падение уровня кальция начинается со второй недели и через 3 недели определяются лишь его следы. Вместе с тем в митохондриях самой меланомы, начиная с первой недели и на протяжении всего срока исследования, отмечалась значительная его концентрация.

Другая динамика уровня кальция наблюдается в митохондриях органов при стимулированном ХНБ росте меланомы. Через 1 неделю ее развития уровень кальция в митохондриях мозга, сердца и почек резко возрос, это не коснулось митохондрий печени, а в органеллах кожи его уровень снизился относительно соответствующего контроля с ХНБ. Начиная со 2 недели роста меланомы уровень кальция в митохондриях всех исследованных органов, резко упал до следовых количеств. В ткани опухоли, растущей на фоне ХНБ, через 1 неделю уровень кальция был значительно ниже показателя в соответствующей интактной коже с ХНБ, начиная со второй недели его уровень упал во всех других исследуемых образцах до следовых значений.

В различных исследованиях диабета I типа у животных сообщалось, что как поглощение Ca^{2+} клетками и митохондриями, так и открытие поры МРТ (митохондриальная проницаемость переходной поры) либо стимулируются, либо подавляются [17, 18]. Механизмы этих эффектов часто не ясны, хотя предположительно они должны зависеть от вида и возраста животного, а также от типа ткани.

Поглощение Ca^{2+} органеллами в первую очередь достигается за счет митохондриального унипортерного комплекса Ca^{2+} MCU, основным компонентом которого является порообразующий белок MCU. Переходные поры MCU представляют собой высокоселективный Ca^{2+} канал, который переносит Ca^{2+} через внутреннюю митохондриальную мембрану и связан с другими субъединицами, как структурными, так и регуляторными: MCUB, MICU1–2, EMRE

и MCUR1 [19]. Предполагают, что изменения в митохондриальном транспорте Ca^{2+} происходят преимущественно на уровне поровых, а не регуляторных субъединиц унипортерного комплекса. Кроме того, структурно-функциональные изменения в унипортерном комплексе Ca^{2+} , по-видимому, зависят от ткани.

Известно, что избыточное накопление Ca^{2+} в митохондриях способствует открытию Ca^{2+} -зависимых митохондриальных пор, что является ключевым этапом в механизме запрограммированной гибели клеток. Митохондриальная проницаемость переходной поры (MPT pore) рассматривается как белковый мега канал, включающий в себя белки внутренней и внешней мембран митохондрий. Не совсем ясно, какие именно белки формируют пору, но в настоящее время считается, что они являются либо митохондриальной АТФ-синтазой, либо адеинилатным транслокатором. Также установлено, что поры MPT включают циклофилин D, регуляторный белок, нацеленный на ингибитор пор циклоспорин А (CsA) [19, 20].

Как уже упоминалось выше, избыточное накопление Ca^{2+} в митохондриях приводит к открытию пор в мембране органелл [19]. В результате трансмембранные градиенты ионов и мембранный потенциал ($\Delta\psi$) разрушаются, а митохондрии набухают, что приводит к разрыву их наружной мембраны и высвобождению проапоптотических белков из органелл. Одним из факторов, способствующих открытию пор в митохондриях, является окислительный стресс [19]. Продукты перекисного окисления липидов могут изменять упаковку мембраны и увеличивать ее микровязкость. Образование липидных пор в мембране зависит от физико-химических свойств и структуры ее липидного бислоя. Было показано, что изменения липидного состава и микровязкости мембраны (индуцированные ненасыщенным кардиолипином или ненасыщенными свободными жирными кислотами) приводят к стимуляции образования липидных пор как в липосомах, так и в митохондриях [21]. Следует отметить, что, как и липидные поры, индуцированные пальмитатом/ Ca^{2+} поры имеют тенденцию самопроизвольно закрываться, что может привести к восстановлению $\Delta\psi$. Восстановление $\Delta\psi$ было продемонстрировано в работе, в которой также предположили, что эти поры могут быть неспецифической системой для высвобождения Ca^{2+} из органелл [22]. Образование липидных пор можно рассматривать как экстренный вариант быстрого высвобождения Ca^{2+} из митохондрий, который, в отличие от CsA- и повреждению органелл.

Митохондрии сердца имеют низкий порог активации для транспорта Ca^{2+} и более низкую емкость Ca^{2+} по сравнению с печенью, что объясняется низким уровнем экспрессии MICU1 в сердце [23]. Кальций, высвобождаемый из саркоплазматического ретикулума (SR), особо ценен для связи возбуждения–сжатия (E–C) сердечной мышцы. Митохондрии, главный источник энергии, в виде АТФ, необходимых для сердечной сократимости, тесно связаны с SR, и Ca^{2+} имеет большое значение для оптимальной функции этих органелл. Однако накопление Ca^{2+} может ухудшать митохондриальную функцию, приводя к снижению выработки АТФ и увеличению высвобождения активных форм кислорода. Santulli G. et al. [24] впервые показали, что диастолическая утечка Ca^{2+} вызывает перегрузку митохондрий Ca^{2+} и дисфункцию в мышечной модели постмиокардиального инфаркта миокарда. Существуют две формы каналов высвобождения Ca^{2+} в сердечной мышце: рецепторы типа 1 ryanodine (RyR2s) и рецепторы типа 2 inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R2s). Авторы обнаружили, что каналы RyR2 приводят к митохондриальной перегрузке Ca^{2+} , дисморфологии и дисфункции. В отличие от этого, кардиоспецифическая блокировка IP3R2 не оказывала существенного влияния на адаптацию митохондрий к сердечной недостаточности. Кроме того, генетически обусловленное усиление антиоксидантной активности митохондрий улучшило митохондриальную функцию и уменьшило посттрансляционные модификации макромолекулярного комплекса RyR2. Эти данные показали, что комплекс RyR2, но не рецептор IP3R2, вызывает перегрузку митохондрий Ca^{2+} и их дисфункцию [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что рост экспериментальной меланомы B16/F10 у самок мышей сопровождается нарушением содержания кальция, что является проявлением митохондриальной дисфункции, затрагивающей большинство органов. Стимуляция роста экспериментальной меланомы посредством хронической нейрогенной боли, в отличие от стандартного варианта роста, вносит определенные изменения в накопление кальция в митохондриях клеток не только органов, но и непосредственно самой опухоли. Хронический болевой синдром, который сопровождает злокачественный процесс, способен влиять на его течение с вовлечением митохондрий и модификацией их функций.

Участие авторов:

Кит О.И. – научное редактирование.

Франциянц Е.М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, анализ и интерпретация данных.

Нескубина И.В. – анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, оформление библиографии.

Сурикова Е.И. – техническое редактирование, обработка материала.

Каплиева И.В. – ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Бандовкина В.А. – ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Authors contribution:

Kit O.I. – scientific editing

Frantsiyants E.M. – research concept and design, text writing, data analysis and interpretation.

Neskubina I.V. – data analysis and interpretation, technical editing, bibliography design.

Surikova E.I. – technical editing, processing of the material.

Kaplieva I.V. – assistance during the surgeries, preparation of an article.

Bandovkina V.A. – assistance during the surgeries, preparation of an article.

Список литературы

1. Bustos G, Cruz P, Lovy A, Cárdenas C. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Calcium Communication and the Regulation of Mitochondrial Metabolism in Cancer: A Novel Potential Target. *Front Oncol.* 2017;7:199. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00199>
2. Paupe V, Prudent J. New insights into the role of mitochondrial calcium homeostasis in cell migration. *Biochemical and biophysical research communications.* 2018 May 27;500(1):75–86. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.039>
3. Bonora M, Morganti C, Morciano G, Pedriali G, Lebedzinska-Arciszewska M, Aquila G, et al. Mitochondrial permeability transition involves dissociation of F1FO ATP synthase dimers and C-ring conformation. *EMBO Rep.* 2017 Jul;18(7):1077–1089. <https://doi.org/10.15252/embr.201643602>
4. Morciano G, Marchi S, Morganti C, Sbrano L, Bittremieux M, Kerkhofs M, et al. Role of Mitochondria-Associated ER Membranes in Calcium Regulation in Cancer-Specific Settings. *Neoplasia.* 2018 May;20(5):510–523. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.03.005>
5. Wu W, Lin C, Wu K, Jiang L, Wang X, Li W, et al. FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics at the ER-mitochondrial contact site under hypoxic conditions. *EMBO J.* 2016 Jul 1;35(13):1368–1384. <https://doi.org/10.15252/embj.201593102>
6. Yoboue ED, Rimessi A, Anelli T, Pinton P, Sitia R. Regulation of Calcium Fluxes by GPX8, a Type-II Transmembrane Peroxidase Enriched at the Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membrane. *Antioxid Redox Signal.* 2017 Sep 20;27(9):583–595. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6866>
7. Rowland AA, Voeltz GK. Endoplasmic reticulum-mitochondria contacts: function of the junction. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012 Oct;13(10):607–625. <https://doi.org/10.1038/nrm3440>
8. Wang X, Schwarz TL. The mechanism of Ca²⁺-dependent regulation of kinesin-mediated mitochondrial motility. *Cell.* 2009 Jan 9;136(1):163–174. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.11.046>
9. Booth DM, Enyedi B, Geiszt M, Várnai P, Hajnóczky G. Redox Nanodomains Are Induced by and Control Calcium Signaling at the ER-Mitochondrial Interface. *Mol Cell.* 2016 Jul 21;63(2):240–248. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.040>
10. Gutierrez T, Simmen T. Endoplasmic reticulum chaperones tweak the mitochondrial calcium rheostat to control metabolism and cell death. *Cell Calcium.* 2018 Mar;70:64–75. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.05.015>
11. Sassano ML, van Vliet AR, Agostinis P. Mitochondria-Associated Membranes As Networking Platforms and Regulators of

Cancer Cell Fate. *Front Oncol.* 2017;7:174.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00174>

12. Ivanova H, Kerkhofs M, La Rovere RM, Bultynck G. Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Ca²⁺ Fluxes Underlying Cancer Cell Survival. *Front Oncol.* 2017;7:70.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00070>

13. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А. и др. Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. *Российский журнал боли.* 2017;2(53):14–20.

14. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;26(1-1):22–28.

15. Umamoto T, Hashimoto M, Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Suda T. Ca²⁺-mitochondria axis drives cell division in hematopoietic stem cells. *J Exp Med.* 2018 Aug 6;215(8):2097–2113. <https://doi.org/10.1084/jem.20180421>

16. Favero G, Bonomini F, Franco C, Rezzani R. Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 11;20(3):765. <https://doi.org/10.3390/ijms20030765>

17. Da Silva MF, Natali AJ, da Silva E, Gomes GJ, Teodoro BG, Cunha DNQ, et al. Attenuation of Ca²⁺ homeostasis, oxidative stress, and mitochondrial dysfunctions in diabetic rat heart: insulin therapy or aerobic exercise? *J Appl Physiol* (1985). 2015 Jul 15;119(2):148–156.

<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00915.2014>

18. Diaz-Juarez J, Suarez J, Cividini F, Scott BT, Diemer T, Dai A, et al. Expression of the mitochondrial calcium uniporter in cardiac myocytes improves impaired mitochondrial calcium handling and metabolism in simulated hyperglycemia. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016 Dec 1;311(6):C1005–1013.

<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00236.2016>

19. Belosludtsev KN, Dubinin MV, Belosludtseva NV, Mironova GD. Mitochondrial Ca²⁺ Transport: Mechanisms, Molecular Structures, and Role in Cells. *Biochemistry (Mosc).* 2019 Jun;84(6):593–607. <https://doi.org/10.1134/S0006297919060026>

20. Briston T, Selwood DL, Szabadkai G, Duchon MR. Mitochondrial Permeability Transition: A Molecular Lesion with Multiple Drug Targets. *Trends Pharmacol Sci.* 2019 Jan;40(1):50–70. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.004>

21. Belosludtsev KN, Belosludtseva NV, Agafonov AV, Asta-

shev ME, Kazakov AS, Saris N-EL, et al. Ca(2+)-dependent permeabilization of mitochondria and liposomes by palmitic and oleic acids: a comparative study. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Oct;1838(10):2600–2606.

<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.06.017>

22. Mironova GD, Saris N-EL, Belosludtseva NV, Agafonov AV, Elantsev AB, Belosludtsev KN. Involvement of palmitate/Ca²⁺(S-r2+)-induced pore in the cycling of ions across the mitochondrial membrane. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Feb;1848(2):488–495.

<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.10.027>

References

1. Bustos G, Cruz P, Lovy A, Cárdenas C. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Calcium Communication and the Regulation of Mitochondrial Metabolism in Cancer: A Novel Potential Target. *Front Oncol*. 2017;7:199. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00199>
2. Paupe V, Prudent J. New insights into the role of mitochondrial calcium homeostasis in cell migration. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018 May 27;500(1):75–86. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.039>
3. Bonora M, Morganti C, Morciano G, Pedriali G, Lebedzinska-Arciszewska M, Aquila G, et al. Mitochondrial permeability transition involves dissociation of F1FO ATP synthase dimers and C-ring conformation. *EMBO Rep*. 2017 Jul;18(7):1077–1089. <https://doi.org/10.15252/embr.201643602>
4. Morciano G, Marchi S, Morganti C, Sbrano L, Bittremieux M, Kerkhofs M, et al. Role of Mitochondria-Associated ER Membranes in Calcium Regulation in Cancer-Specific Settings. *Neoplasia*. 2018 May;20(5):510–523. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.03.005>
5. Wu W, Lin C, Wu K, Jiang L, Wang X, Li W, et al. FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics at the ER-mitochondrial contact site under hypoxic conditions. *EMBO J*. 2016 Jul 1;35(13):1368–1384. <https://doi.org/10.15252/embj.201593102>
6. Yoboue ED, Rimessi A, Anelli T, Pinton P, Sitia R. Regulation of Calcium Fluxes by GPX8, a Type-II Transmembrane Peroxidase Enriched at the Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membrane. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Sep 20;27(9):583–595. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6866>
7. Rowland AA, Voeltz GK. Endoplasmic reticulum-mitochondria contacts: function of the junction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012 Oct;13(10):607–625. <https://doi.org/10.1038/nrm3440>
8. Wang X, Schwarz TL. The mechanism of Ca²⁺-dependent regulation of kinesin-mediated mitochondrial motility. *Cell*. 2009 Jan 9;136(1):163–174. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.11.046>
9. Booth DM, Enyedi B, Geiszt M, Várnai P, Hajnóczky G. Redox Nanodomains Are Induced by and Control Calcium Signaling at the ER-Mitochondrial Interface. *Mol Cell*. 2016 Jul 21;63(2):240–248. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.040>
10. Gutierrez T, Simmen T. Endoplasmic reticulum chaperones tweak the mitochondrial calcium rheostat to control metabolism and cell death. *Cell Calcium*. 2018 Mar;70:64–75. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.05.015>

23. Paillard M, Csordás G, Szanda G, Golenár T, Debattisti V, Bartok A, et al. Tissue-Specific Mitochondrial Decoding of Cytoplasmic Ca²⁺ Signals Is Controlled by the Stoichiometry of MICU1/2 and MCU. *Cell Rep*. 2017 Mar 7;18(10):2291–2300. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.032>

24. Santulli G, Xie W, Reiken SR, Marks AR. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Sep 8;112(36):11389–11394.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1513047112>

11. Sassano ML, van Vliet AR, Agostinis P. Mitochondria-Associated Membranes As Networking Platforms and Regulators of Cancer Cell Fate. *Front Oncol*. 2017;7:174.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00174>

12. Ivanova H, Kerkhofs M, La Rovere RM, Bultynck G. Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Ca²⁺ Fluxes Underlying Cancer Cell Survival. *Front Oncol*. 2017;7:70.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00070>

13. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Some mechanisms of increasing malignancy of B16/F10 melanoma in female mice with chronic pain. *Russian Journal of Pain*. 2017;2(53):14–20. (In Russian).

14. Egorova MV, Afanasiev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(1-1):22–28. (In Russian).

15. Umamoto T, Hashimoto M, Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Suda T. Ca²⁺-mitochondria axis drives cell division in hematopoietic stem cells. *J Exp Med*. 2018 Aug 6;215(8):2097–2113. <https://doi.org/10.1084/jem.20180421>

16. Favero G, Bonomini F, Franco C, Rezzani R. Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 11;20(3):765. <https://doi.org/10.3390/ijms20030765>

17. Da Silva MF, Natali AJ, da Silva E, Gomes GJ, Teodoro BG, Cunha DNQ, et al. Attenuation of Ca²⁺ homeostasis, oxidative stress, and mitochondrial dysfunctions in diabetic rat heart: insulin therapy or aerobic exercise? *J Appl Physiol* (1985). 2015 Jul 15;119(2):148–156.

<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00915.2014>

18. Diaz-Juarez J, Suarez J, Cividini F, Scott BT, Diemer T, Dai A, et al. Expression of the mitochondrial calcium uniporter in cardiac myocytes improves impaired mitochondrial calcium handling and metabolism in simulated hyperglycemia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016 Dec 1;311(6):C1005–1013.

<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00236.2016>

19. Belosludtsev KN, Dubinin MV, Belosludtseva NV, Mironova GD. Mitochondrial Ca²⁺ Transport: Mechanisms, Molecular Structures, and Role in Cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2019 Jun;84(6):593–607. <https://doi.org/10.1134/S0006297919060026>

20. Briston T, Selwood DL, Szabadkai G, Duchen MR. Mitochondrial Permeability Transition: A Molecular Lesion with

Multiple Drug Targets. Trends Pharmacol Sci. 2019 Jan;40(1):50–70. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.004>

21. Belosludtsev KN, Belosludtseva NV, Agafonov AV, Astashev ME, Kazakov AS, Saris N-EL, et al. Ca(2+)-dependent permeabilization of mitochondria and liposomes by palmitic and oleic acids: a comparative study. Biochim Biophys Acta. 2014 Oct;1838(10):2600–2606.

<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.06.017>

22. Mironova GD, Saris N-EL, Belosludtseva NV, Agafonov AV, Elantsev AB, Belosludtsev KN. Involvement of palmitate/Ca²⁺(S-r2+)-induced pore in the cycling of ions across the mitochondrial

membrane. Biochim Biophys Acta. 2015 Feb;1848(2):488–495. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.10.027>

23. Paillard M, Csordás G, Szanda G, Golenár T, Debattisti V, Bartok A, et al. Tissue-Specific Mitochondrial Decoding of Cytoplasmic Ca²⁺ Signals Is Controlled by the Stoichiometry of MICU1/2 and MCU. Cell Rep. 2017 Mar 7;18(10):2291–2300. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.032>

24. Santulli G, Xie W, Reiken SR, Marks AR. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Sep 8;112(36):11389–11394. <https://doi.org/10.1073/pnas.1513047112>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus AuthorID: 55994103100, ResearcherID: U-2241-2017

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus AuthorID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Сурикова Екатерина Игоревна* – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Бандовкина Валерия Ахтямовна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Information about authors:

Oleg I. Kit – corresponding member of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, Scopus AuthorID: 55994103100, ResearcherID: U-2241-2017

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, deputy director general for science, head of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus AuthorID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Ekaterina I. Surikova* – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Valeriya A. Bandovkina – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ЭФФЕКТА КСЕРОГЕЛЯ НА ОСНОВЕ НЕЙТРАЛЬНОГО ГИДРОЗОЛЯ ДИОКСИДА ТИТАНА ДЛЯ ТЕРАПИИ ОЖОГОВЫХ РАН

И.П.Дуданов^{1,2*}, В.В.Виноградов^{1,2}, В.В.Криштоп², В.Г.Никонорова³

1. ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», 185910, Российская Федерация, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33
2. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», 197101, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Кронверкский просп., д. 49
3. ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К.Беляева», 153012, Российская Федерация, г. Иваново, ул. Советская, д. 45

Резюме

Цель исследования. Оценить морфофункциональное состояние раневого дефекта при использовании ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана, в сравнении с аргосульфамом.

Материалы и методы. После моделирования у 40 самцов крыс аутбредного стока Вистар раневого дефекта на кожном покрове межлопаточной области рана закрывалась повязкой. Животные были разделены на 4 группы: 1 – контрольная группа (10 крыс), в которой никакие препараты на поверхность ожога не наносили; 2 – группа препарата сравнения (10 самцов, которым после моделирования ожога на поверхность раны ежедневно наносился препарат сравнения аргосульфам); 3 – экспериментальная группа № 1 (10 самцов, которым после моделирования на поверхность раны ежедневно наносился ксерогель в дозе 0,1 мл/100г массы тела животного); 4 – экспериментальная группа № 2 (10 самцов, которым после моделирования патологии на поверхность раны ежедневно наносился ксерогель в дозе 0,2 мл/100г массы тела животного на протяжении трех недель после моделирования ожога).

Результаты. Комплекс морфофункциональных изменений в экспериментальных группах включал в себя изменения в эпидермисе – восстановление более полноценного эпидермального слоя, более выраженное в экспериментальной группе № 2. Вероятно, это обеспечивается не только непосредственной стимуляцией пролиферации клеток базального и шиповатого слоев, но и иными механизмами, на что указывает ядерно-цитоплазматическое соотношение. В соединительно-тканной основе раневого эффекта экспериментальных групп отмечалось формирование визуально более разветвленной сети сосудов гемомикроциркуляторного русла и снижение признаков венозной гиперемии.

Заключение. Таким образом, эффективной дозой ксерогеля является 2 мл/кг. Выявленный комплекс локальных морфофункциональных перестроек в тонкой коже позволяет считать ксерогель перспективным средством для применения при заболеваниях и состояниях, характеризующихся нарушением целостности кожного покрова, в том числе и при ожоговом поражении.

Ключевые слова:

ожог 3Б, гистология раны, оксид титана, ксерогель, местное лечение, эксперимент.

Для цитирования

Дуданов И.П., Виноградов В.В., Криштоп В.В., Никонорова В.Г. Сравнительная характеристика ранозаживляющего эффекта ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана для терапии ожоговых ран. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(1): 30–39.
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-3>

Для корреспонденции

Дуданов Иван Петрович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация, консультант ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.
Адрес: 185910, Российская Федерация, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33.
Адрес: 197101, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Кронверкский просп., д. 49
E-mail: ipdudanov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-6581>
SPIN: 7617-9535, AuthorID: 107304

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие нормам этики. Все манипуляции с использованием животных проводились в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятая в Страсбурге 18.03.1986 и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006). При выполнении экспериментов на животных, их содержание и использование соответствовало правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Получено 07.08.2020, Рецензия (1) 08.09.2020, Рецензия (2) 17.09.2020, Принята к печати 10.03.2021

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE WELL-HEALING XEROGEL EFFECT BASED ON THE NEUTRAL HYDROZOL OF TITANIUM DIOXIDE FOR BURNER THERAPY

I.P.Dudanov^{1,2*}, V.V.Vinogradov^{1,2}, V.V.Chrishtop², V.G.Nikonorova³

1. Petrozavodsk State University,
33 Lenin ave., Petrozavodsk 185910, Russian Federation
2. ITMO University,
49 Kronverksky ave., Saint Petersburg 197101, Russian Federation
3. Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K.Belyaev,
45 Sovetskaya str., Ivanovo 153012, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. In order to create the basis for prospective wound coatings the wound healing effect of xerogel based on neutral hydrosol of titanium dioxide was studied.

Materials and methods. After modeling the Wistar outbred runoff in 40 male rats, the wound defect on the skin of the intertropical region was closed with a bandage. The animals were divided into four groups: Four groups: a control group, (10 rats) in which no drugs were applied to the burn surface; 2 – the group of the comparison preparation, 10 males to whom after the modeling of the burn on the wound surface was applied daily the preparation of comparison argosulfan 3 – experimental group № 1, included 10 males to whom after the modeling of the burn on the wound surface was applied daily the xerogel, in a dose of 0.1 ml/100 g of animal body weight, 4 – experimental group № 2, included 10 males, who after modeling the pathology were daily copied on the wound surface, in a dose of 0.2 ml/100 g of animal body weight.

Results. The complex of morphofunctional changes in experimental groups included changes in the epidermis – restoration of a more complete epidermal layer with skin appendages. Probably, it is provided not only by direct stimulation of cell proliferation of basal and studded layers, but also by other mechanisms, as indicated by the nuclear cytoplasmic ratio. In the connective tissue base of the wound effect of experimental groups it was noted the formation of a more extensive network of blood vessels of the hemomicrocirculatory channel and a decrease in the signs of venous hyperemia.

Conclusions. Thus, the effective dose of xerogel is 2 ml/kg. The revealed complex of local morphofunctional rearrangements allows the xerogel to be used in diseases and conditions characterized by the disturbance of the skin integrity, including a burn lesion.

Keywords:

3B burn, wound histology, titanium oxide, xerogel, local treatment, experiment.

For citation

Dudanov I.P., Vinogradov V.V., Chrishtop V.V., Nikonorova V.G. Comparative characteristics of the well-healing xerogel effect based on the neutral hydrosol of titanium dioxide for burner therapy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(1): 30-39.
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-3>

For correspondence

Ivan P. Dudanov – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of general and faculty surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, consultant ITMO University, Saint Petersburg, Russian Federation.
Address: 33 Lenin ave., Petrozavodsk 185910, Russian Federation
Address: 49 Kronverksky ave., Saint Petersburg 197101, Russian Federation
E-mail: ipdudanov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-6581>
SPIN: 7617-9535, AuthorID: 107304

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Compliance with ethical principles. All manipulations with animals were carried out in accordance with ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (adopted in Strasbourg on 18.03.1986 and confirmed in Strasbourg on 15.06.2006). When carrying out experiments on animals, their keeping and use of laboratory animals was in accordance with the rules adopted by the institution, recommendations of the National Research Council and national laws.

ВВЕДЕНИЕ

В 2017 году в мире было зарегистрировано около 8 991 468 новых случаев термической травмы, из которых 120 632 случаев закончились летально [1]. В 2018 году по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) количество пострадавших от ожогов составило 241,0 случая на 100 000 человек населения [2], что составило более 350 тысяч случаев. При этом пациенты нуждаются в основном в консервативном лечении, которое в 70% случаев можно провести в условиях амбулаторных учреждений. Примечательно, что 60–80% обожженных, которых госпитализируют на стационарное лечение, тоже имеют поверхностные и пограничные ожоги [3]. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка новых лекарственных средств для терапии ожогов. Перспективным средством может стать ксерогель, в отличие от гидрогеля, классически используемого для противоожоговой терапии, который состоит из сшитых полимеров, из которых удалена жидкая среда. Благодаря этому у этого класса гелей уменьшается пористость, давление внутри геля, вязкость. Поверхностное натяжение в ксерогеле также исчезает, а коэффициент диффузии при этом имеет очень высокое значение. Благодаря этому ксерогели представляют большой интерес для местного применения при дефектах кожных покровов [4]. Например, биомиметический ксерогель кремнезема, благодаря своей мезопористой структуре, обеспечивает высокую системную стабильность и клеточный трансмембранный транспорт для лекарственных средств [5]. При формировании мультимодального ксерогелевого композита хитозан-желатин, наполненного наночастицами диоксида кремния и кальция, может использоваться для остановки кровотечений [6].

Цель исследования: оценить морфофункциональное состояние раневого дефекта при использовании ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана, в сравнении с аргосульфатом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез ксерогеля на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана был осуществлен в лаборатории SCAMT Университета ИТМО (SCAMT laboratory – Solution Chemistry of Advanced Materials and Technologies, Лаборатория растворной химии передовых материалов и технологий).

Эксперименты проводились на 40 крысах – самцах аутбредного стока Вистар, массой 200–220 г. В каждой экспериментальной группе было 10 сам-

цов. За трое суток до моделирования ожоговой травмы в области спины крысам проводили выбривание участков кожи машинкой для стрижки животных. Термические ожоги вызывали путем наложения медной монеты на 10 сек на кожу межлопаточной области спины волосяного покрова, нагретой до 200°C, площадь соприкосновения 380 мм². Через сутки на месте ожогов возникали раны в виде изъязвлений, заполненных некротическими массами, что соответствует III Б степени ожога. Все манипуляции выполнялись под временной внутримышечной анестезией зоветилом [7].

Животные были разделены на 4 группы: 1 – контрольная группа, включала в себя 10 самцов. Контрольной группе животных никакие препараты на поверхность ожога не наносили; 2 – группа препарата сравнения, включала в себя 10 самцов, которым после моделирования патологии с лечебной целью на поверхность раны ежедневно наносился препарат сравнения аргосульфат; 3 – экспериментальная группа № 1, включала в себя 10 самцов, которым после моделирования патологии ежедневно с лечебной целью на поверхность раны ежедневно наносился ксерогель, в дозе 0,1 мл/100 г массы тела животного; 4 – экспериментальная группа № 2, включала в себя 10 самцов, которым после моделирования патологии ежедневно с лечебной целью на поверхность раны наносился ксерогель, в дозе 0,2 мл/100 г массы тела животного.

Через 21 сутки после моделирования животные выводились из эксперимента передозировкой зоветила, после чего производилось гистологическое исследование кожных покровов в области регенерации, иссеченных с участком краев раны. Были использованы следующие гистологические окраски: гематоксилин и эозин, трихромная окраска по Пикро Малори – для выявления структур соединительной ткани, толлуидиновый синий – для выявления тканевых базофилов, а также метиленовый зеленый и пиронин (Окраска по Браше).

Гистологические микропрепараты оценивались визуально (цифровая камера Levenhuk C1400 NG, программа Levenhuk TourView). Также на микропрепаратах регенерата лабораторных крыс при помощи программы ImageJ 1. 45s проводилось морфометрическое исследование ряда параметров. Толщину клеточного слоя эпидермиса (до рогового слоя) оценивали путем 3-х измерений в 1 поле зрения при объективе x40, проводимых перпендикулярно к базальной мембране. От каждого животного из группы исследовали по одному срезу. Для определения средних геометрических размеров кератиноцита шиповатого слоя исследовали по одному срезу от каждого животного из группы. Изме-

рения производили при окуляре х40. В поле зрения измеряли площади кератиноцитов и их ядер, площадь цитоплазмы определялась как разность между площадью кератиноцита и площадью его ядра. Число измерений в группе составляло 100 и более. Ядерно-цитоплазматическое отношение рассчитывали по формуле (1):

$$\frac{S_{\text{я}}}{S_{\text{ц}}} = \frac{S_{\text{я}}}{(S_{\text{к}} - S_{\text{я}})}, \quad (1)$$

где $S_{\text{к}}$ – площадь клетки;

$S_{\text{ц}}$ – площадь цитоплазмы клетки;

$S_{\text{я}}$ – площадь ядра кератиноцита.

Для определения площади ядрышка кератиноцита шиповатого слоя исследовали по одному срезу от каждого животного из группы. Измерения производили при иммерсионном увеличении окуляр х90, на микропрепаратах, окрашенных по метиленовым зеленым – пиронином. Число измерений в группе составляло 100 и более.

Оценивали удельную долю сосудов микроциркуляторного русла в субэпидермальном участке соединительно-тканного рубца на уровне сосочкового слоя дермы. Для этого от каждого животного из группы исследователи брали по одному срезу, окрашенному гематоксилином и эозином. Изме-

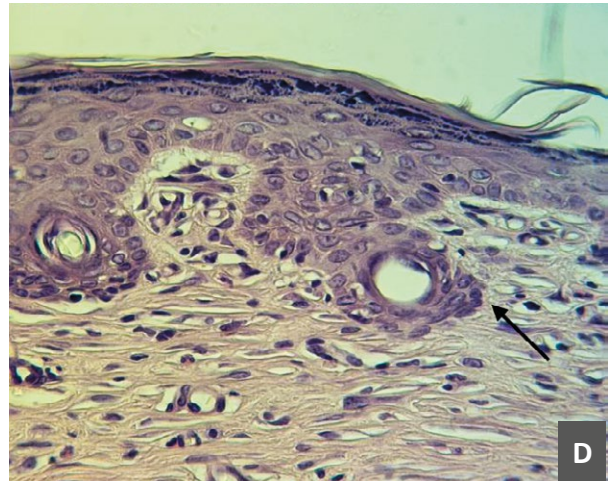
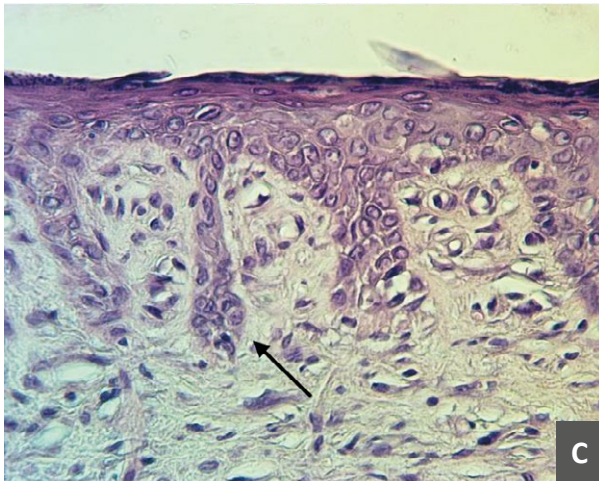
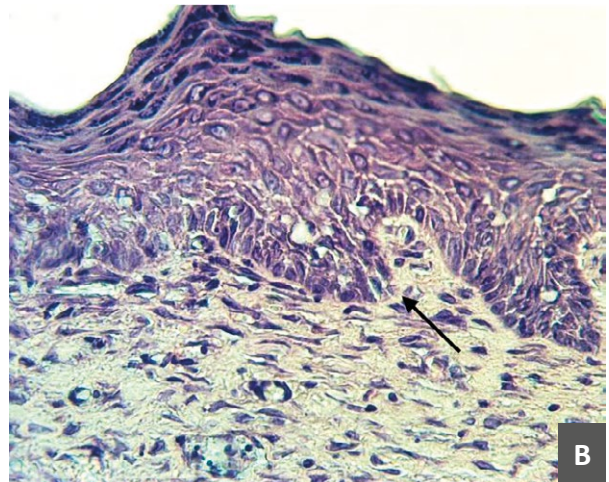
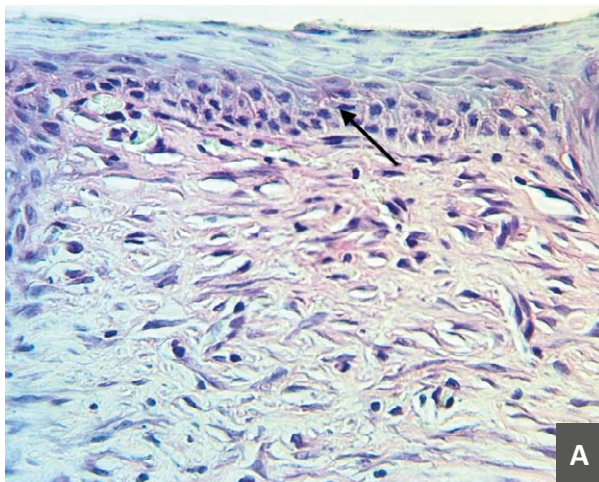


Рис. 1. Состояние эпидермиса в зоне регенерата. Окраска гематоксилин и эозин, ув. х400.

Обозначения: А) Контрольная группа (без лечения); В) Группа сравнения (препарат сравнения аргосульфан 3); С) Экспериментальная группа 1, получавшая представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, в дозе 0,1 мл/100 г массы тела животного; Д) Экспериментальная группа 2, получавшая представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6, в дозе 0,2 мл/100 г массы тела животного.

Fig. 1. State of the epidermis in the regenerate zone. Coloration of hematoxylin and eosin, increase x 400.

Indications: A) Control group (without treatment); B) Comparison group (preparation for comparison of argosulfan 3); C) Experimental group 1, which received the presented sample of the medicine acting on Toll-like receptors 4 and 6 in dose 0,1 ml/100 g of animal body weight; D) Experimental group 2, which received the presented sample of the medicine acting on Toll-like receptors 4 and 6 in dose 0,2 ml/100 g of animal weight.

рения производили во всех полях зрения, где присутствовали сосуды, при окуляре x10. Проводили измерение суммарной площади сосудов микроциркуляторного русла субэпидермального участка рубца, после этого измеряли общую площадь дермы в поле зрения. Расчет вели по формуле (2):

$$P = \frac{Sc}{Sp}, \quad (2)$$

где P – удельная доля сосудов (%);

Sc – суммарная площадь сосудов в поле зрения;

Sp – площадь соединительно-тканного рубца на уровне сосочкового слоя дермы в поле зрения.

Все манипуляции с использованием животных проводились в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи компьютерной программы «Statistica 6,0». Рассчитывали среднее, стандартное отклонение ($M \pm m$) и дисперсию. Сравнение двух независимых групп проводили с использованием U критерия Манна-Уитни. Уровень статистической значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На микропрепаратах участка раны, окрашенных гематоксилином и эозином, обращает на себя внимание низкий уровень репаративных процессов в контрольной группе. Многослойный плоский эпителий в центре раневого дефекта – тонкий, толщина шиповатого слоя составляет около 3 слоев кератиноцитов. Клетки мелкие. Ядра компактные (рис. 1А). Рельеф базальной мембраны сглажен. В группе сравнения толщина эпителиального пласта значительно возрастает, что достоверно подтверждается данными статистического исследования (табл. 1). Базальная мембрана становится извилистой (рис. 1В). Толщина шиповатого слоя возрастает. В кератиноцитах зернистого слоя отчетливо визуализируются гранулы. Клетки становятся крупными, ядра увеличиваются в размерах, приобретают округлую форму, во многих клетках визуализируется ядрышко. Выявленные изменения также характерны и для клеток базального слоя эпидермиса.

Для экспериментальных групп характерны еще более глубокие базальные разрастания новообразованного эпидермиса, характеризующиеся в экспериментальной группе № 2, (рис. 1С, 1D). Известно, что кератиноциты базального слоя разделяются на 2 типа – с гладкой и зубчатой поверхностями. Кера-

Таблица 1. Морфометрические показатели области раневого дефекта
Table 1. Morphometric indicators for the wound defect area

Группа животных / Animal groups	Толщина клеточного слоя эпидермиса: базального, шиповатого и зернистого слоев, до рогового слоя (мкм) / The thickness of the epidermal cell layer: basal, spiny and granular layers, up to the stratum corneum (mcm)	Ядерно- цитоплазматическое отношение кератиноцитов шиповатого слоя эпидермиса / Nuclear- cytoplasmic ratio of keratinocytes of the spiny layer of the epidermis	Площадь ядрышка кератиноцитов шиповатого слоя эпидермиса (мкм ²) / The area of the nucleolus of keratinocytes of the spiny layer of the epidermis (mcm ²)	Доля сосудов микроциркуля- торного русла в дерме, % / For the vessels of the microcircu- latory bed in the derm, %
Контрольная группа (без лечения) / Control group (without treatment)	11,2±0,2	0,67±0,03	4,5±0,2	4,6±0,6
Группа сравнения (аргосульфат 3) / The comparison group (argosulfan 3)	12,3±0,3*	0,56±0,03*	5,5±0,2*	3,6±0,5*
Экспериментальная группа 1 / Experimental group 1	12,4±0,4	0,61±0,03#	3,5±0,2#	5,0±0,5#
Экспериментальная группа 2 / Experimental group 2	12,2±0,4	0,58±0,03	4,8±0,2#	7,2±0,4#

Примечание: * – различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,05$); # – различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$)

Note: * – differences with the control group are significant ($p < 0.05$); # – differences with the comparison group are significant ($p < 0.05$)

тиноциты с гладкой поверхностью представлены стволовыми клетками, их количество составляло около 10% от общего числа клеток этого слоя [8]. Для обеих экспериментальных групп также характерны признаки активации восстановительных процессов в эпителии раневого дефекта. Однако, выраженность морфологических критериев репаративных процессов в эпидермисе экспериментальных групп не превышает аналогичную в группе сравнения. Это подтверждается более высокими показателями ядерно-цитоплазматического отношения ($0,54 \pm 0,03$ в группе сравнения и $0,59 \pm 0,02$ в экспериментальной группе № 1, $0,56 \pm 0,03$ в экспериментальной группе № 2) (табл. 1). Известно, что последнее является показателем уровня дифференцировки кератиноцита: если ядерно-цитоплазматическое отношение равно или больше 1, то клетку относят к стволовым, юным

или напротив, умирающим клеткам, а если меньше 1, то это характерно для зрелых, дифференцированных, активно функционирующих клеток. При этом, чем меньше значение ядерно-цитоплазматического отношения, тем выше степень дифференцировки клетки [9]. Таким образом, клетки шиповатого слоя группы сравнения характеризуются наивысшим уровнем дифференцировки, за ними идут кератиноциты экспериментальной группы № 2, № 1 и уже потом контрольной группы.

Эта тенденция подтверждается и при статистическом исследовании микропрепаратов, окрашенных по Браше, на которых измеряли площадь ядрышка, которая может служить показателем активности процессов внутриядерной транскрипции (табл. 1): наибольшая площадь ядра в группе сравнения, затем в экспериментальной группе № 2, № 1, и, самая

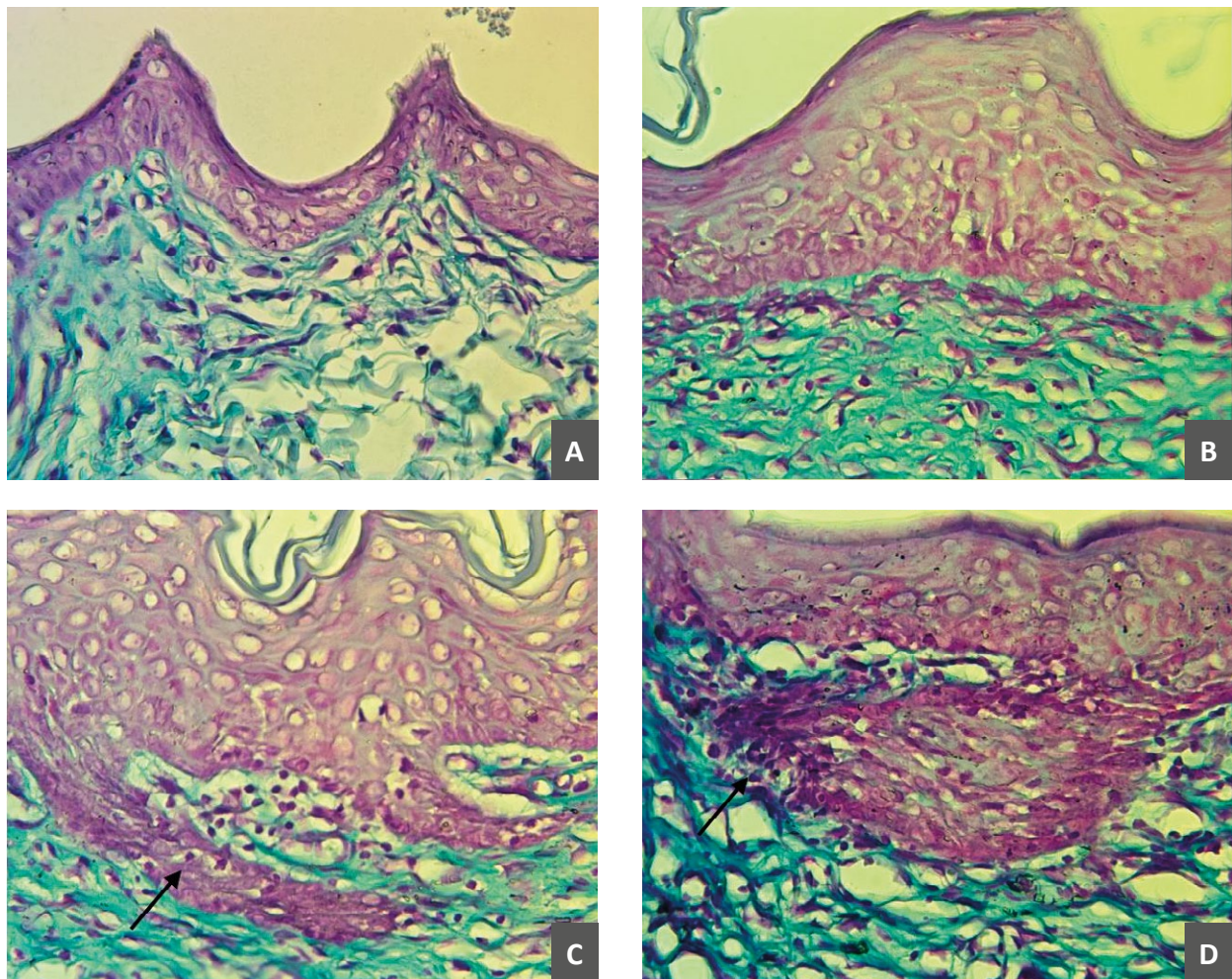


Рис. 2. Состояние эпидермиса в зоне регенерата. Окраска методом Браше, ув. x400.

Обозначения: А) Контрольная группа (без лечения); В) Группа сравнения (препарат сравнения аргосульфана 3); С) Экспериментальная группа 1; D) Экспериментальная группа 2.

Fig. 2. State of the epidermis in the regenerate zone. Painting method Brashe, x400.

Markings: A) Control group (without treatment); B) Comparison group (preparation of comparison of argosulfan 3); C) Experimental group 1; D) Experimental group 2.

низкая, в контрольной группе. Вместе с тем стоит отметить состояние эпидермиса в зоне регенерата, – более интенсивную окраску пиронином цитоплазмы клеток придатков кожи, которые активно формируются в экспериментальной группе № 2 (рис. 2D) в отличие от контрольной группы (без лечения) (рис. 2A), группы сравнения (препарат сравнения аргосульфат (рис. 2B) и экспериментальной группы 1 (рис. 2C). На сегодняшний день идентифицированы три различных вида ниши эпидермальных стволовых клеток: выпуклость наружного эпителиального влагалища волосного фолликула HF, основание сальной железы и базальный слой волосной воронки IFE. При естественном обновлении корнеоцитов источ-

ником новых базальных клеток является последняя ниша [10]. Однако, при заживлении ран участвуют все варианты ниш [11-13]. Именно поэтому так важно полноценное восстановление придатков кожи, наблюдаемое нами в экспериментальных группах.

Замещающий собой раневой дефект регенерат представляет собой плотную волокнистую неоформленную соединительную ткань, в которую проникают элементы гемомикроциркуляторного русла. Сосуды последнего более многочисленны в области дна раны, на уровне гиподермы, а также под эпителием в области поверхностного сплетения кожи. В этой области они, как правило, располагаются параллельно базальной мембране эпидермиса (рис. 3). В контрольный

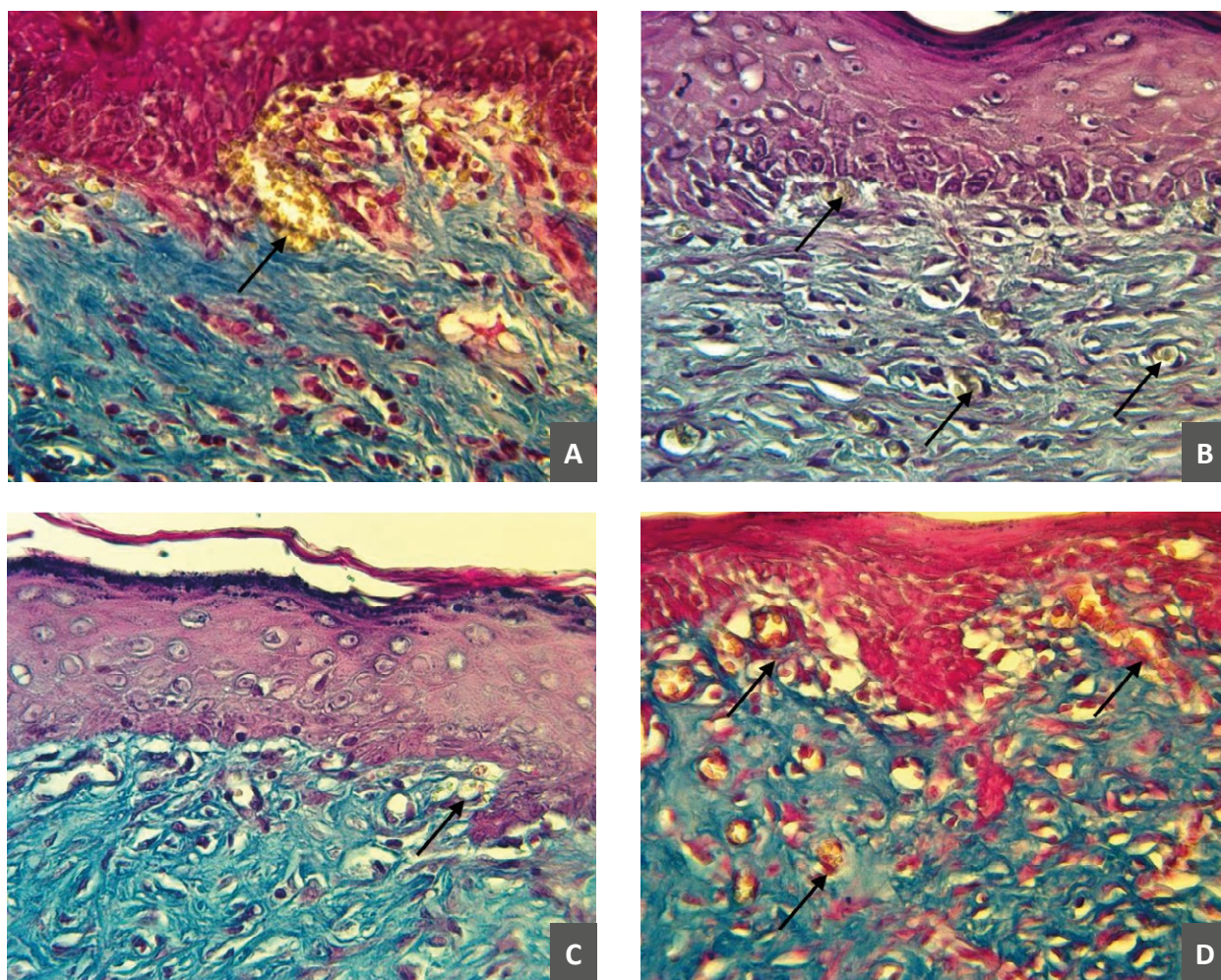


Рис. 3. Состояние субэпидермальных сосудов гемомикроциркуляторного русла в зоне регенерата. Окраска Пикро-Малори, ув. x400. Обозначения: А) Контрольная группа (без лечения); В) Группа сравнения (препарат сравнения аргосульфат 3); С) Экспериментальная группа 1, получавшая представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6 в дозе 0,1 мл/100 г массы тела животного; D) Экспериментальная группа 2, получившая представленный образец лекарственного средства, действующего на Толл-подобные рецепторы 4 и 6 в дозе 0,2 мл/100 г массы тела животного.

Fig. 3. Condition of subepidermal vessels of the hemomicrocirculatory channel in the regenerate zone. Picro-Malory, x400. A) Control group (without treatment); B) Comparison group (Argosulfan 3); C) Experimental group 1, which received a presented sample of the drug acting on Toll-like receptors 4 and 6 in a dose of 0.1 ml/100 g of animal body weight; D) Experimental group 2, which received a presented sample of the drug acting on Toll-like receptors 4 and 6 in a dose of 0.2 ml/100 g of animal weight.

группе эти сосуды характеризуются наличием морфологических признаков венозной гиперемии: расширенными просветами вен, заполненными эритроцитами в состоянии сладжа, а также артериолами с пустым просветом (рис. 3А). Для группы сравнения (рис. 3В) характерно значительное уменьшение количества субэпидермальных сосудов гемомикроциркуляторного русла. Однако, в экспериментальных группах их количество возрастает (рис. 3С), в большей степени в экспериментальной группе № 2 (рис. 3Д), при этом признаков венозной гиперемии не отмечается.

Следует отметить, что если в контрольной группе и группе сравнения ход сосудов в регенерате, как правило, однонаправленный, о чем свидетельствуют преимущественно поперечные срезы сосудов, то в экспериментальных группах отмечаются как поперечные так и продольные срезы сосудов, что указывает на более полноценную, разветвленную сеть гемомикроциркуляции [14].

Аналогичные изменения характерны и для сосудов в толще соединительной ткани регенерата. В контрольной группе они выглядят пережатыми соединительно-тканными волокнами, полнокровными, с пристеночной адгезией эритроцитов их выстраиванием в виде «монетных столбиков». В группе сравнения количество сосудов снижается на 22% по сравнению с показателями контрольной группы. В экспериментальной группе их количество возрастает, однако ни спазма артериол, ни пристеночной адгезии эритроцитов, ни иных морфологических эквивалентов нарушенной гемомикроциркуляции отмечено не было. Визуальная оценка подтверждается данными статистического исследования (табл. 1). Самая большая удельная доля сосудов гемомикроциркуляторного русла характерна для экспериментальной группы № 2, за ней следуют экспериментальная группа № 1, контрольная группа и группа сравнения.

Таким образом, полученные нами данные отражают не только стадийность раневого процесса, т.е. клиническое течение местных изменений (воспаление, развитие некроза и его ограничение, рубцевание и эпителизация раны), но и указывают на сокращение сроков протекания вышеуказанных процессов. Комплекс морфофункциональных изменений в экспериментальных группах включает в себя изменения в эпидермисе – восстановление более полноценного эпидермального слоя. Вероятно, это обеспечивается не только непосредственной стимуляцией пролиферации клеток базального и шиповатого слоев, но и иными механизмами, такими как эффекты мезопористой поверхности, формируемой ксерогелем [15], на что указывает ядерно-цитоплазматическое соотношение. В соединительно-тканной основе раневого эффекта экспериментальных групп отмечается фор-

мирование более разветвленной сети сосудов гемомикроциркуляторного русла и снижение признаков венозной гиперемии, что способствует лучшей оксигенации тканей ожогового дефекта. Очевидно, что значимую роль в вышеописанных эффектах, может играть отсутствие водного компонента в ксерогеле [16]. Все вышеописанные процессы более выражены в экспериментальной группе № 2, чем № 1.

Работы, описывающие использования ксерогелей для ускорения ранозаживления, малочисленны. Нами продемонстрирована способность ксерогеля, синтезированного с помощью «имитационной» щелочной химии на основе липоевой кислоты, к захвату более 60% бактерий *Staphylococcus aureus* за счет сильной электростатической адсорбции в колониях с числом бактерий 10^6 . Кроме того, этот ксерогель может адгезироваться к кожным покровам, что позволяет использовать его в виде пластырей при лечении ран [17]. *In vitro* продемонстрирована эффективность сшитого ионами стронция альгинат-г-поли (ПЭГМА) ксерогеля для заживления ран [18]. Исследования проведены на клетках фибробластов L929 и кератиноцитах HaCaT. Активность заживления ран *in vitro* анализировали с помощью анализа царапин на ранах в клетках HaCaT. Для изучения влияния на синтез коллагена использовали клетки L929. Показано, что материал способствует синтезу коллагена фибробластами, более быстрому закрытию раневого дефекта, и низкой цитотоксичности. Также авторы указывают на необходимость исследований *in vivo* для оценки и дальнейшего изучения потенциала заживления ран. *In vivo* ксерогель β -циклодекстрина, содержащий фиброин шелка, продемонстрировал высокую эффективность заживления ран при пролежнях, образовавшихся на спине мыши линии ICR [19]. Это сопровождалось снижением гиперплазии эпидермиса кожи. Авторы предполагают, что снижение образования рубцов связано с адсорбцией структурой ксерогеля экскрета, благодаря чему обеспечивается эффект заживления в водной среде. Исследования ранозаживляющих эффектов ксерогеля, а в основе оксида титана ранее не проводились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективной дозой ксерогеля является 2 мл/кг. Выявленный комплекс локальных морфофункциональных перестроек позволяет считать ксерогель на основе нейтрального гидрозоля диоксида титана перспективным средством для применения при заболеваниях и состояниях, характеризующихся нарушением целостности кожного покрова, в том числе и при ожоговом поражении.

Участие авторов:

Дуданов И.П., Виноградов В.В. – концепция и дизайн исследования.

Криштоп В.В., Никонорова В.Г. – сбор и обработка материалов.

Дуданов И.П., Виноградов В.В., Криштоп В.В. – анализ полученных данных, написание текста.

Authors contribution:

Dudanov I.P., Vinogradov V.V. – research concept and design.

Chrishtop V.V., Nikonorova V.G. – collection and processing of materials.

Dudanov I.P., Vinogradov V.V., Chrishtop V.V. – analysis of the received data, writing the text.

Список литературы

1. James SL, Lucchesi LR, Bisignano C, Castle CD, Dingels ZV, Fox JT, et al. Epidemiology of injuries from fire, heat and hot substances: global, regional and national morbidity and mortality estimates from the Global Burden of Disease 2017 study. *Inj Prev*. 2020 Oct;26(Suppl 1):i36–i45. <https://doi.org/10.1136/injuryprev-2019-043299>
2. Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник. Росстат. М.;3-46; 2019, 170 с. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>
3. Van Lieshout EM, Van Yperen DT, Van Baar ME, Polinder S, Boersma D, Cardon AY, et al. Epidemiology of injuries, treatment (costs) and outcome in burn patients admitted to a hospital with or without dedicated burn centre (Burn-Pro): protocol for a multicentre prospective observational study. *BMJ Open*. 2018 Nov 15;8(11):e023709. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023709>
4. Pramanik R, Ganivada B, Ram F, Shanmuganathan K, Arockiarajan A. Influence of nanocellulose on mechanics and morphology of polyvinyl alcohol xerogels. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2019 Feb;90:275–283. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.10.024>
5. Jiang Q, Wu L, Zheng Y, Xia X, Zhang P, Lu T, et al. Biomimetic micellar mesoporous silica xerogel performs superior nitrendipine dissolution, systemic stability and cellular transmembrane transport. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021 Jan;118:111372. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111372>
6. Patil G, Torris A, Suresha PR, Jadhav S, Badiger MV, Ghormade V. Design and synthesis of a new topical agent for halting blood loss rapidly: A multimodal chitosan-gelatin xerogel composite loaded with silica nanoparticles and calcium. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020 Nov 6;111454. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111454>
7. Привольнев В.В., Пасхалова Ю.С., Родин А.В. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(2):152–158.
8. Tani H, Morris RJ, Kaur P. Enrichment for murine keratinocyte stem cells based on cell surface phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Sep 26;97(20):10960–10965. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.20.10960>
9. Свищевская Е.В., Матушевская Е.В. Роль липидов в барьерных свойствах кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(3):360–365.

References

1. James SL, Lucchesi LR, Bisignano C, Castle CD, Dingels ZV, Fox JT, et al. Epidemiology of injuries from fire, heat and hot substances: global, regional and national morbidity and mortality estimates from the Global Burden of Disease 2017 study. *Inj Prev*. 2020 Oct;26(Suppl 1):i36–i45. <https://doi.org/10.1136/injuryprev-2019-043299>
2. Healthcare in Russia 2019. Statistical collection. Rosstat. M.;

10. Watt FM, Lo Celso C, Silva-Vargas V. Epidermal stem cells: an update. *Curr Opin Genet Dev*. 2006 Oct;16(5):518–524. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2006.08.006>
11. Ito M, Cotsarelis G. Is the hair follicle necessary for normal wound healing? *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1059–1061. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.86>
12. Langton AK, Herrick SE, Headon DJ. An extended epidermal response heals cutaneous wounds in the absence of a hair follicle stem cell contribution. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1311–1318. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701178>
13. Lau K, Paus R, Tiede S, Day P, Bayat A. Exploring the role of stem cells in cutaneous wound healing. *Exp Dermatol*. 2009 Nov;18(11):921–933. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00942.x>
14. Криштоп В.В., Пахрова О.А., Стрельников А.И. Основы системной гемореологии. Иваново, 2015, 128 с.
15. Iglina VA, Sokolovskaya OA, Morozova SM, Kuchur OA, Nikonorova VG, Sharsheeva A, et al. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020 Aug 10;6(8):4397–4400. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.0c00721>
16. Стрельников А.И., Томилова И.К., Сафронов Б.Г., Криштоп В.В., Алексахина Е.Л., Шпаковский Д.Б. и др. Сравнительная характеристика in vivo действия водорастворимой и липофильной форм дипикололамина, содержащего фрагмент 2,6-ди- трет-бутилфенола, на окислительный статус тканей крыс. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2014;(5):1238.
17. Huang B, Liu X, Tan L, Cui Z, Yang X, Jing D, et al. “Imitative” click chemistry to form a sticking xerogel for the portable therapy of bacteria-infected wounds. *Biomater Sci*. 2019 Dec 1;7(12):5383–5387. <https://doi.org/10.1039/c9bm01417a>
18. Gr P, Mr R. Strontium ion cross-linked alginate-g-poly (PEG-MA) xerogels for wound healing applications: *in vitro* studies. *Carbohydr Polym*. 2021 Jan 1;251:117119. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117119>
19. Seo SR, Lee MS, So BP, Kim J-C. In vivo pressure sore-healing efficacy of β -cyclodextrin/polyethyleneimine/silk fibroin xerogel. *Int J Dermatol*. 2012 Aug;51(8):987–995. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05389.x>

Z-46; 2019, 170 p. (In Russian). Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>

3. Van Lieshout EM, Van Yperen DT, Van Baar ME, Polinder S, Boersma D, Cardon AY, et al. Epidemiology of injuries, treatment (costs) and outcome in burn patients admitted to a hospital with or without dedicated burn centre (Burn-Pro): protocol for a multicentre prospective observational study. *BMJ Open*.

2018 Nov 15;8(11):e023709. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023709>

4. Pramanik R, Ganivada B, Ram F, Shanmuganathan K, Arockiarajan A. Influence of nanocellulose on mechanics and morphology of polyvinyl alcohol xerogels. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2019 Feb;90:275–283. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.10.024>
5. Jiang Q, Wu L, Zheng Y, Xia X, Zhang P, Lu T, et al. Biomimetic micellar mesoporous silica xerogel performs superior nitrendipine dissolution, systemic stability and cellular transmembrane transport. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021 Jan;118:111372. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111372>
6. Patil G, Torris A, Suresha PR, Jadhav S, Badiger MV, Ghormade V. Design and synthesis of a new topical agent for halting blood loss rapidly: A multimodal chitosan-gelatin xerogel composite loaded with silica nanoparticles and calcium. *Colloids Surf B Bio-interfaces*. 2020 Nov 6;111454. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111454>
7. Privolnev VV, Paskhalova YuS, Rodin AV. Topical treatment of wounds and wound infection: results of anonymous surgeons. *Clinical Microbiology and Antimicrobial chemotherapy*. 2016;18(2):152–158. (In Russian).
8. Tani H, Morris RJ, Kaur P. Enrichment for murine keratinocyte stem cells based on cell surface phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Sep 26;97(20):10960–10965. (In Russian). <https://doi.org/10.1073/pnas.97.20.10960>
9. Svirshchevskaya EV, Matushevskaya EV. Role of lipids in skin barrier properties. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(3):360–365. (In Russian).
10. Watt FM, Lo Celso C, Silva-Vargas V. Epidermal stem cells: an update. *Curr Opin Genet Dev*. 2006 Oct;16(5):518–524. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2006.08.006>
11. Ito M, Cotsarelis G. Is the hair follicle necessary for normal wound healing? *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1059–1061. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.86>

12. Langton AK, Herrick SE, Headon DJ. An extended epidermal response heals cutaneous wounds in the absence of a hair follicle stem cell contribution. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1311–1318. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701178>
13. Lau K, Paus R, Tiede S, Day P, Bayat A. Exploring the role of stem cells in cutaneous wound healing. *Exp Dermatol*. 2009 Nov;18(11):921–933. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00942.x>
14. Krishtop VV, Bagrova OA, Strelnikov IA. Bases system of hemorheology. Ivanovo, 2015, 128 p. (in Russian).
15. Iglina VA, Sokolovskaya OA, Morozova SM, Kuchur OA, Nikonova VG, Sharsheeva A, et al. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020 Aug 10;6(8):4397–4400. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c00721>
16. Strelnikov AI, Tomilova IK, Safronov BG, Krishtop VV., Aleksakhina EL, Shpakovsky DB, et al. Comparative study of in vivo impact of water-soluble and lipophilic forms of dipicolylamine containing a 2,6-di-tert-butylphenol moiety on the oxidative status of rat tissues. *News of the Academy of Sciences. It's a Chemical Series*. 2014;5(5):1238. (In Russian).
17. Huang B, Liu X, Tan L, Cui Z, Yang X, Jing D, et al. "Imitative" click chemistry to form a sticking xerogel for the portable therapy of bacteria-infected wounds. *Biomater Sci*. 2019 Dec 1;7(12):5383–5387. <https://doi.org/10.1039/c9bm01417a>
18. Gp R, Mr R. Strontium ion cross-linked alginate-g-poly (PEG-MA) xerogels for wound healing applications: *in vitro* studies. *Carbohydr Polym*. 2021 Jan 1;251:117119. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117119>
19. Seo SR, Lee MS, So BP, Kim J-C. In vivo pressure sore-healing efficacy of β -cyclodextrin/polyethyleneimine/silk fibroin xerogel. *Int J Dermatol*. 2012 Aug;51(8):987–995. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05389.x>

Информация об авторах:

Дуданов Иван Петрович* – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» г. Петрозаводск, Российская Федерация, консультант ФГАУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-6581>, SPIN: 7617-9535, AuthorID: 107304

Виноградов Василий Валентинович – аспирант кафедры общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» г. Петрозаводск, Российская Федерация, ФГАУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0541-7908>, SPIN: 7965-2524, AuthorID: 1019640

Криштоп Владимир Владимирович – к.м.н., ФГАУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>, SPIN: 3734-5479, AuthorID: 110744, Scopus AuthorID: 57207690596, ResearcherID: J-3456-2017

Никонорова Варвара Геннадьевна – младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К.Беляева», г. Иваново, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-4262>, SPIN: 2161-4838, AuthorID: 1009877, Scopus AuthorID: 57217099371, ResearcherID: AAI-7758-2020

Information about authors:

Ivan P. Dudanov* – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of general and faculty surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, consultant ITMO University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-6581>, SPIN: 7617-9535, AuthorID: 107304

Vasily V. Vinogradov – postgraduate student of the department of general and faculty surgery of Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, ITMO University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0541-7908>, SPIN: 7965-2524, AuthorID: 1019640

Vladimir V. Chrishtop – Cand. Sci. (Med.), ITMO University, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>, SPIN: 3734-5479, AuthorID: 110744, Scopus AuthorID: 57207690596, ResearcherID: J-3456-2017

Varvara G. Nikonorova – junior researcher, Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K.Belyaev, Ivanovo, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-4262>, SPIN: 2161-4838, AuthorID: 1009877, Scopus AuthorID: 57217099371, ResearcherID: AAI-7758-2020



ПРИЧИНЫ НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ПЛАСТИК ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

А.Г.Гринцов¹, Р.В.Ищенко³, И.В.Совпель^{1,2*}, О.В.Совпель^{1,2}, В.В.Балабан⁴

1. ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», 83003, Украина, г. Донецк, просп. Ильича, д. 16
2. Республиканский онкологический центр им. профессора Г.В.Бондаря, 83092, Украина, г. Донецк, ул. Полоцкая, д. 2а
3. ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Российская Федерация, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28
4. ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Цель исследования. Анализ причин неудовлетворительных результатов после пластики грыж пищевода и отверстия диафрагмы, осложненных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Материалы и методы. В исследовании проведен ретроспективный анализ результатов лечения 171 пациента, оперированных лапароскопически по поводу грыж пищевода и отверстия диафрагмы за период 2009–2018 годов. При размерах грыжевого дефекта 5 и более сантиметров 29 пациентам (29,6%) из 98 применена аллопластика. Фундопликация по Ниссену применена у 109 (63,7%) пациентов, по Тупе – у 62 пациентов (36,3%). Интраоперационно оценена протяженность интраабдоминального сегмента пищевода после медиастинальной мобилизации, а также после десуфляции перед формированием фундопликационной манжетки. Проведено изучение протяженности фундопликационной манжетки у пациентов, не имевших жалоб в отдаленном послеоперационном периоде. Проведен анализ причин повторных оперативных вмешательств.

Результаты. В отдаленном периоде рецидив отмечен у 34 пациентов (19,9%), стойкая длительная дисфагия у 10 пациентов (5,8%), в целом неудовлетворительный результат составил 22,8% (39 пациентов). Неудовлетворены своим состоянием были 26 (15,2%) пациентов (по шкале-опроснику GERD – HRQL). На частоту рецидива в отдаленном периоде при пластике грыж 5 и более см не оказало влияния применение аллопластики в сравнении с простой шовной круоропией – 4 (13,8%) против 14 (20,3%), ДИ: 0,19–2,1, $p=0,44$. Так же, на частоту рецидива не оказал влияния выбор способа фундопликации при использовании методик Ниссена и Тупе, частота рецидива составила 17,4% (19/109) против 24,2% (15/62), ДИ: 0,71–3,24, $p=0,39$. Протяженность фундопликационной манжетки при рентгенконтрастном исследовании составила 3,2 см (2,3–3,7 см). Интраоперационно после десуфляции укорочение пищевода составило 1,3 см (0,5–2 см). Повторно оперированы 12 пациентов (7%). Во всех случаях повторных оперативных вмешательств выявлено укорочение пищевода.

Заключение. Одним из возможных факторов, влияющим на частоту развития рецидива в отдаленном периоде, является нередуцированный интраоперационно короткий пищевод, который диагностирован во время выполнения всех повторных оперативных вмешательств. Необходимо проведение дальнейших исследований, оценивающих применение процедур по удлинению пищевода на отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова:

грыжа пищевода и отверстия диафрагмы, лапароскопическая коррекция, анатомический рецидив, функциональный рецидив, протяженность фундопликационной манжетки, короткий пищевод.

Для цитирования

Гринцов А.Г., Ищенко Р.В., Совпель И.В., Совпель О.В., Балабан В.В. Причины неудовлетворительных результатов после лапароскопических пластик грыж пищевода и отверстия диафрагмы. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(1): 40-52. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-4>

Для корреспонденции

Совпель Игорь Владимирович – к.м.н., доцент кафедры онкологии, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, Украина, заведующий операционным отделением Республиканского онкологического центра им. профессора Г.В.Бондаря, г. Донецк, Украина.
Адрес: 83003, Украина, г. Донецк, просп. Ильича, д. 16
Адрес: 83092, Украина, г. Донецк, ул. Полоцкая, д. 2а
E-mail: sovpelman@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>
SPIN: 1769-2380, AuthorID: 1039795

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 11.11.2020, Рецензия (1) 08.12.2020, Рецензия (2) 11.12.2020, Принята к печати 10.03.2021

CAUSES OF UNSATISFACTORY RESULTS AFTER LAPAROSCOPIC HIATAL HERNIA REPAIR

A.G.Grintcov¹, R.V.Ishchenko³, I.V.Sovpel^{1,2*}, O.V.Sovpel^{1,2}, V.V.Balaban⁴

1. Donetsk National Medical University named after M.Gorky, 16 ave. Iliche, Donetsk 83003, Ukraine
2. Republican Cancer Center named after Professor G.V.Bondar, 2a Polotskaya str., Donetsk 83092, Ukraine
3. Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the FMBA of Russia, 28 Orekhovy Boulevard, Moscow 115682, Russian Federation
4. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To analyze the causes of unsatisfactory results after laparoscopic repair of hiatal hernia, complicated by gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment of 171 patients, who underwent laparoscopic hiatal hernia repair for the period 2009–2018 was carried out. In case of hiatal hernia defect 5 or more cm 29 (29.6%) of 98 patients performed the mesh hiatal hernia repair. Nissen fundoplication was used in 109 (63.7%) patients, Toupet fundoplication – in 62 (36.3%) patients. Intra-abdominal esophagus segment length was measured intraoperatively after mediastinal mobilization, and after desuflation before the creation of the fundoplication wrap. In the long-term post-operative period in patients, who did not have complaints the length of fundoplication wrap was measured. The causes of reoperations were analyzed.

Results. In the long-term period, recurrence was noted in 34 (19.9%) patients, persistent dysphagia was noted in 10 (5.8%) patients, the overall unsatisfactory result was 22.8% (39 patients). 26 (15.2%) patients were unsatisfied their present condition (according to the GERD-HRQL questionnaire). The use of mesh repair in comparison with simple suture repair not affected on frequency of recurrence in case of hernia 5 cm or more – 4 (13.8%) versus 14 (20.3%), CI: 0.19–2.1, $p=0.44$. The choice of fundoplication method (Nissen or Toupet) not affected on recurrence rate – 17.4% (19/109) versus 24.2% (15/62), CI: 0.71–3.24, $p=0.39$. The length of the fundoplication wrap at upper contrast radiograph was 3.2 cm (2.3–3.7 cm). Intraoperatively after desuflation, the shortening of the esophagus was 1.3 cm (0.5–2 cm). 12 (7%) patients were reoperated. The shortening of the esophagus was revealed in all cases of reoperations.

Conclusion. Unreduced during the first operation short esophagus, which was diagnosed during all reoperations, was one of the possible factors, affecting the frequency of recurrence in the long term. Further studies are needed to evaluate the use of lengthening esophagus procedure on the long-term outcomes.

Keywords:

hiatal hernia, laparoscopic repair, anatomical recurrence, functional recurrence, length of fundoplication wrap, short esophagus.

For citation

Grintcov A.G., Ishchenko R.V., Sovpel I.V., Sovpel O.V., Balaban V.V. Causes of unsatisfactory results after laparoscopic hiatal hernia repair. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(1): 40-52. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-4>

For correspondence

Igor V. Sovpel – Cand. Sci. (Med.), associate lecturer of the oncology department, Donetsk National Medical University named after M.Gorky, Donetsk, Ukraine, head of the surgery department Republican Cancer Center named after Professor G.V.Bondar, Donetsk, Ukraine.

Address: 16 ave. Iliche, Donetsk 83003, Ukraine

Address: 2a Polotskaya str., Donetsk 83092, Ukraine

E-mail: sovpelman@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>

SPIN: 1769-2380, AuthorID: 1039795

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 11.11.2020, Review (1) 08.12.2020, Review (2) 11.12.2020, Accepted 10.03.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) – заболевание, характеризующееся смещением через пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость абдоминального отдела пищевода, кардии, верхнего отдела желудка, а иногда и петель кишечника. Длительное существование ГПОД приводит к нарушению анатомо-функциональных взаимоотношений в зоне кардиоэзофагеального перехода, что рано или поздно приводит к появлению клинических симптомов. Наиболее частым осложнением данного заболевания является развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Появление болевого синдрома, хронических язв и эрозий в зоне кардиоэзофагеального перехода либо экстрапищеводных проявлений иногда в значительной степени ухудшает качество жизни пациента и требует, иногда многократно, обращаться к врачу за медицинской помощью [1–4].

Хирургическое вмешательство, выполненное лапароскопически, является основным методом коррекции данного состояния, постепенно вытесняет другие методики лечения. На сегодняшний день накоплен достаточно большой опыт данных хирургических вмешательств. Одной из основных проблем после выполнения пластики ГПОД является высокая частота неудовлетворительных результатов и рецидивов, которые в отдаленном периоде выявляются в среднем в 15–25% [2, 3, 5–7], а по данным некоторых авторов достигают 50–60% [8, 9].

В отдельных случаях, при развитии послеоперационных осложнений и рецидивов в отдаленном периоде, качество жизни пациента может быть хуже в сравнении с дооперационным периодом [3, 10]. Огромное разнообразие методик и способов оперативного вмешательства, направленных на улучшение результатов лечения, не привело к выработке единого унифицированного подхода хирургическому лечению пациентов с данной патологией.

Цель исследования: анализ результатов хирургического лечения больных грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, осложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, и выявление возможных причин неудовлетворительных результатов лечения в отдаленном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 171 пациента за период 2009–2017 гг., оперированных по поводу грыж пищеводного отверстия диафрагмы, осложненных гастроэзофагеальной рефлюксной

болезнью, на клинических базах Донецкого государственного медицинского университета им. М.Горького. Все пациенты оперированы в объеме лапароскопической крурорафии и фундопликации.

Показаниями к оперативному лечению данной группы пациентов были:

- клинически, рентгенологически и эндоскопически подтвержденные ГПОД;
- длительно существующий гастроэзофагеальный рефлюкс, а также клинически значимые экстрапищеводные проявления ГПОД и ГЭРБ на фоне неэффективной консервативной терапии 3 и более месяцев;
- возраст пациентов старше 18 лет, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, анестезиологический риск по шкале ASA не выше 3.

Все случаи ГПОД были подтверждены полипозиционным рентгенконтрастным исследованием пищевода и желудка и при фиброгастродуоденоскопии. Обязательными обследованиями на дооперационном этапе также были общеклинические, биохимические анализы крови и мочи, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография легких. С целью подтверждения патологического желудочного рефлюкса пациентам выполнялась рН-метрия пищевода. В сомнительных случаях для подтверждения наличия ГПОД рентгенконтрастное и эндоскопическое исследования дополнялись компьютерной томографией.

Оперативные вмешательства выполнялись лапароскопически и включали следующие обязательные стандартные этапы: рассечение пищеводно-диафрагмальной связки с иссечением грыжевого мешка с сохранением ветвей блуждающего нерва; препарирование обеих ножек диафрагмы, транسخиатальная мобилизация пищевода в средостении для достижения длины его интраабдоминального сегмента 2–3 см; мобилизация дна желудка путем пересечения желудочно-селезеночной связки с проходящими в ней короткими желудочными артериями для создания манжетки без натяжения; редуцирование дефекта пищеводного отверстия диафрагмы; создание фундопликационной манжетки на желудочном зонде 30–36Fr [1, 3, 5].

При размерах дефекта пищеводного отверстия диафрагмы 5 и более см применялись две общепринятые методики. У 69 пациентов (70,4%) применена пластика грыжевого дефекта шовным способом. У 29 пациентов (29,6%) применена пластика аллотрансплантатом. В группе швной крурорафии в зависимости от величины пищеводного отверстия диафрагмы производилась задняя крурорафия с использованием от 2 до 4 узловых нерассасывающихся швов «Ethibond» 2–0, при необходимости задняя крурорафия дополнялась одним переднелатераль-

ным швом. В группе крурорафии с аллопластикой ножки диафрагмы во время сшивания укреплялись со стороны брюшной полости сетчатым трансплантатом, который располагался V-образно. В крурорафии с аллопластикой использованы 2 типа сетчатых трансплантатов: нерассасывающийся трансплантат Prolene (Ethicon) – у 12 пациентов (41,4%) и композитный частично-рассасывающийся трансплантат Ultrapro (Ethicon) – у 17 пациентов (58,6%). В анализируемой группе пациентов применены 2 наиболее распространенных способа фундопликации: у 109 пациентов (63,7%) применена фундопликация по Ниссену, у 62 пациентов (36,3%) применена фундопликация по Тупе. Активизация пациента начиналась через 6–8 часов в постели, питье разрешалось через 12 часов, питание перетертой пищей через 36–48 часов после операции.

Длина интраабдоминального сегмента пищевода оценена у 28 пациентов (16,4%). При ее определении локализация гастроэзофагеального перехода четко выявлялась при помощи интраоперационной эзофагогастроскопии, расстояние между Z-линией и пищеводным отверстием диафрагмы фиксировалось в сантиметрах.

Контрольные осмотры проводились через 3, 6 и 12 месяцев после операции, затем ежегодно в течение 5 лет, либо при необходимости внепланово. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов, страдающих ГПОД, оценены в сроки от 1 года до 7 лет, в среднем период наблюдения за пациентами составил $50 \pm 8,7$ месяцев. Обязательным методом обследования при ежегодном контрольном осмотре после операции являлось рентгенконтрастное исследование пищевода и желудка, которое в случае наличия жалоб либо 1 раз в 2–3 года дополнялось эндоскопическим исследованием. При необходимости, для пациентов, имевших рецидив жалоб ГЭРБ, не подтвержденный рентгенологически или эндоскопически, проводился суточный внутрипищеводный pH-мониторинг с расчетом индекса DeMeester. При подозрении на рецидив всем пациентам выполнялась компьютерная томография. Субъективные методы включали изучение соматического статуса при помощи специализированного опросника GERD-HRQL (GERD-Health Related Quality of Life Questionnaire), являющегося наиболее специфичным при оценке результатов хирургического лечения ГПОД и ГЭРБ [2].

Сразу стоит отметить, что единой общепринятой классификации неудовлетворительных результатов после пластик ГПОД не существует [3, 5]. Под неудовлетворительным результатом мы понимали любое патологическое состояние после выполненного оперативного вмешательства, диагностиро-

ванное клинически либо при помощи дополнительных методов обследования и которое может быть как клинически значимым, так и бессимптомным. В своей практике мы предлагаем и придерживаемся следующего варианта классификации данных состояний. При оценке отдаленных результатов мы считаем целесообразным подразделять неудовлетворительные результаты на 2 группы: рецидив и стойкая длительная дисфагия. Рецидивы мы разделяли на 2 подгруппы. Анатомические рецидивы – случаи, при которых в послеоперационном периоде рецидив подтвержден рентгенологически либо эндоскопически. Под анатомическим рецидивом, диагностированным рентгенологически, мы, как и ряд других авторов, понимали пролабирование кардиоэзофагеальной мембраны в средостение более 2 см. Анатомический рецидив объединяет любое патологическое отклонение в зоне ранее выполненной операции, к которым относят как истинный рецидив ГПОД в виде расхождения ранее сшитых ножек диафрагмы и формирование нового грыжевого мешка, так и разрушение и миграцию манжетки в средостение, либо ее соскальзывание на кардиальный отдел желудка. Функциональные рецидивы – случаи, при которых клинически имеется появление жалоб, имевшихся до операции и связанных с ГЭРБ, но без подтвержденных рентгенологически признаков анатомического в зоне ранее выполненного оперативного вмешательства, и обусловленные, вероятно, недостаточной функцией сформированной антирефлюксной манжетки. Изолированная, сохраняющаяся более 3-х месяцев либо появившаяся в сроки позднее 3-х месяцев после выполненного оперативного вмешательства, без диагностированного анатомического рецидива дисфагия нами выделена в отдельную группу. К данному виду осложнения не относится дисфагия функционального характера, которая отмечается в первые 2–3 месяца после оперативного вмешательства и обусловлена реакцией и адаптацией пациента к сформированной фундопликационной манжетке.

Статистический анализ был проведен в программе RStudio Version 1.2.1335© 2009–2019 RStudio, Inc., GPL. Количественные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, т.к. все они имели нормальное распределение (тест Шапиро–Уилка). При сравнении двух независимых групп с количественными переменными был использован Т-критерий Стьюдента. Номинальные и порядковые переменные представлены в виде процентов. Для сравнения номинальных шкал применялся критерий Пирсона, если не более 20% ожидаемых частот было меньше 5, в противном случае применялся точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 1 год рецидивы отмечены у 14 пациентов (8,2%). Среди них у 10 пациентов (5,8%) имел место анатомический рецидив, подтвержденный рентгенологически. У 4 пациентов (2,3%) наблюдался рецидив ГЭРБ без подтвержденного рентгенологически анатомического рецидива.

Через 5 лет после оперативного вмешательства рецидивы отмечены у 32 пациентов (18,7%). Функциональные рецидивы, проявившиеся появлением клиники ГЭРБ выявлены у 14 пациентов (8,2%), анатомический рецидив диагностирован у 18 пациентов (10,5%).

Стойкая длительная дисфагия при приеме плотной пищи в позднем послеоперационном периоде отмечена у 10 пациентов (5,8%). Однако стоит отметить, что у 5 пациентов (5,8%) с наблюдаемой стойкой длительной дисфагией в последующем был диагностирован анатомический рецидив ГПОД.

При изучении функциональных результатов хирургического лечения пациентов (табл. 2), страдающих ГПОД были получены следующие результаты. Суммарный балл по шкале-опроснику GERD – HRQL

через 5 лет после операции составил $6,9 \pm 1,6$ в сравнении с исходным дооперационным показателем $33,1 \pm 6,1$. Через 5 лет после оперативного лечения 103 пациента (60,2%) были удовлетворены своим состоянием, нейтрально результаты оперативного вмешательства оценили 42 пациента (24,6%), неудовлетворены были 26 пациентов (15,2%).

Таким образом неудовлетворительный результат в целом отмечен у 39 пациентов (22,8%). Полученный высокий процент неудовлетворительных результатов потребовал проведения более глубокого анализа пациентов данной группы. Проведена оценка влияния различных технических приемов, используемых при выполнении оперативного вмешательства. Так, в зависимости от способа формируемой фундопликационной манжетки пациенты разделены на 2 группы: фундопликация по Ниссену (109 пациентов) и фундопликация по Тупе (62 пациента). Сравнительный анализ результатов применения различных антирефлюксных приемов показал их одинаковую эффективность в ближайшем и отдаленном периоде. Выбор способа фундопликации не повлиял на длительность оперативного вмешательства, частоту интра- и послеоперационных осложнений.

Таблица 1. Отдаленные результаты пластики грыж пищеводного отверстия диафрагмы
Table 1. Long-term results of hernia repair of the esophageal orifice of the diaphragm

Отдаленные неудовлетворительные результаты / Long-term unsatisfactory results		
Время наблюдения / Observation time	1 год / 1 st year	5 лет / 5 th year
Рецидив ГЭРБ, n (%) / Relapse of GERD, n (%)	5 (2,9%)	14 (8,2%)
Рецидив ГПОД, n (%) / Recurrence of HH, n (%)	10 (5,8%)	20 (11,7%)
Итого рецидив, n (%) / Total for relapses, n (%)	15 (8,8%)	34 (19,9%)
Стойкая дисфагия, n (%) / Persistent dysphagia, n (%)	4 (2,3%)	10 (5,8%)
Неудовлетворительный результат, n (%) / Unsatisfactory outcome, n (%)	39 (22,8%)	

Таблица 2. Функциональные результаты хирургического лечения пациентов с ГПОД через 5 лет при помощи анкеты-опросника GERD-HRQL
Table 2. Functional results of surgical treatment of patients with HH after 5 years of using the GERD-HRQL questionnaire

Балл опросника / Score of the questionnaire	
Дооперационный показатель, M $\pm$ SD / Presurgical index, M $\pm$ SD	33,1 $\pm$ 6,1
Послеоперационный показатель, M $\pm$ SD / Postsurgical index, M $\pm$ SD	6,9 $\pm$ 1,6
Оценка состояния / Condition assessment	
Удовлетворены, n (%) / Satisfied, n (%)	103 (60,2%)
Нейтрально, n (%) / Neutral, n (%)	42 (24,6%)
Неудовлетворены, n (%) / Unsatisfied, n (%)	26 (15,2%)

ний, удельный вес функциональной дисфагии – 24 (22%) против 8 (12,9%), $p=0,14$ количество неудовлетворительных результатов, в частности, рецидива – 19 (17,4%) против 15 (24,2%), ДИ: 0,71–3,24, $p=0,39$, и стойкой длительной дисфагии 8 (7,3%) против 2 (3,2%), ДИ: 0,5–10,38; $p=0,27$.

В зависимости от способа пластики пищеводного отверстия диафрагмы пациенты с размерами грыжевого отверстия диафрагмы 5 и более см разделены на 2 группы сравнения: 69 пациентам выполнена пластика грыжевого дефекта обычным шовным способом, и 29 пациентам выполнена пластика грыжи ГПОД сетчатым аллотрансплантатом. Анализ отдаленных результатов через 5 лет после проведенного исследования показал отсутствие преимущества использования сетчатого трансплантата при пластике больших ГПОД в сравнении со стандартной швной пластикой как по частоте рецидивов – 4 (13,8%) против 14 (20,3%), ДИ: 0,19–2,1, $p=0,44$, – так и при оценке качества жизни по опроснику GERD-HRQL. Более того, в группе аллопластики была отмечена отчетливая тенденция к увеличению частоты стойкой длительной дисфагии – 4 случая (13,8%) в сравнении с швовным способом – 2 случая (2,9%), $p=0,053$. Из тяжелых осложнений, ассоциированных с имплантацией сетки, можно отметить, что у 1 пациентки, оперированной в 2013 году, в случае которой была применена аллопластика проленовым сетчатым нерассасывающимся трансплантатом, в 2019 году была выявлена аррозия сетчатого импланта в пищевод, что потребовало выполнения повторного оперативного вмешательства, которое потребовало конверсии и выполнения проксималь-

ной резекции желудка и нижней трети пищевода. Так же, 1 пациент через 2 года был повторно оперирован по поводу нарастающей дисфагии. После диагностической лапароскопии в выполнении дальнейшего оперативного вмешательства пациенту отказано в виду выраженного неразделимого рубцово-спаечного процесса в зоне ранее выполненного оперативного вмешательства и установленного сетчатого импланта. Полученные результаты, несмотря на имеющиеся в литературе сведения, послужили основанием отказаться от рутинного применения метода аллопластики при лапароскопической коррекции ГПОД.

Всем пациентам, находившимся под наблюдением, вне зависимости от наличия жалоб выполнялось рентгенконтрастное исследование. Анализ рентгенархива показал, что у пациентов, не имевших клинических проявлений рецидива ГПОД, в большинстве случаев удается получить хорошие снимки, на которых можно увидеть расправленную воздухом и контрастным веществом сформированную фундопликационную манжетку (рис. 1). При этом, протяженность фундопликационной манжетки при полипозиционном рентгенконтрастном исследовании составила 3,2 см (2,3–3,7 см). Так же было отмечено, что у пациентов, имевших клинические проявления рецидива либо дисфагии, не удалось визуализировать фундопликационную манжетку на рентгенограммах. Пациентам, не имевшим симптомов рецидива ГПОД и которым не удавалось получить информативные рентгенограммы, дополнительно проводилась фиброгастроскопия, компьютерная томография и внутриводная рН-метрия. Именно

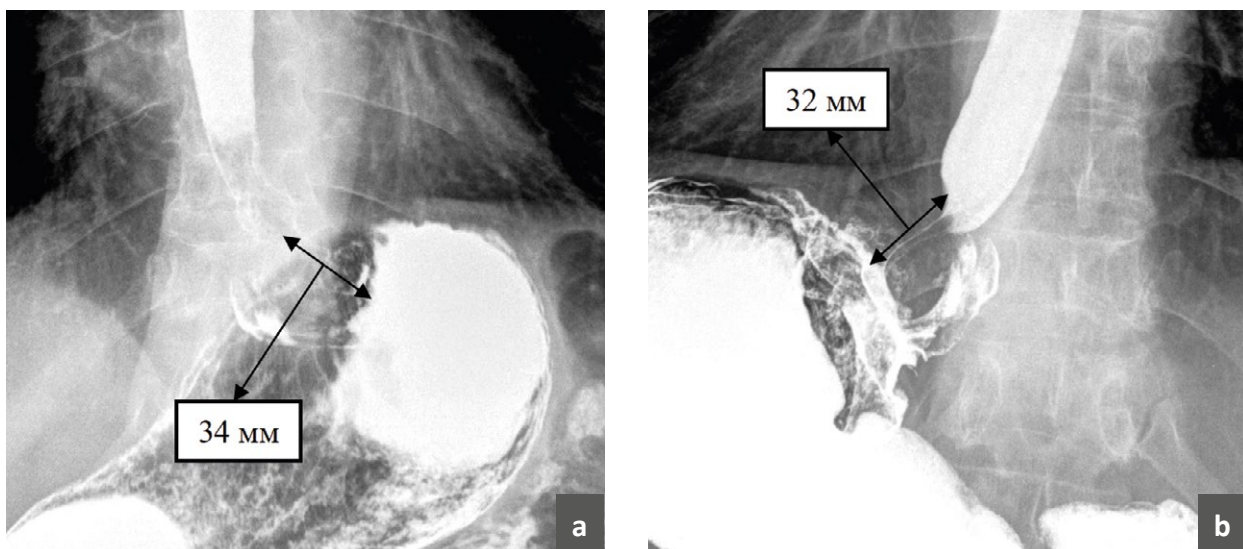


Рис. 1. Протяженность фундопликационной манжетки при рентгенконтрастном исследовании: а – 34 мм; б – 32 мм.

Fig. 1. The length of the fundoplication cuff during an X-ray contrast examination: a – 34 mm; b – 32 mm.

так части пациентов удавалось заподозрить и диагностировать бессимптомные рецидивы ГПОД.

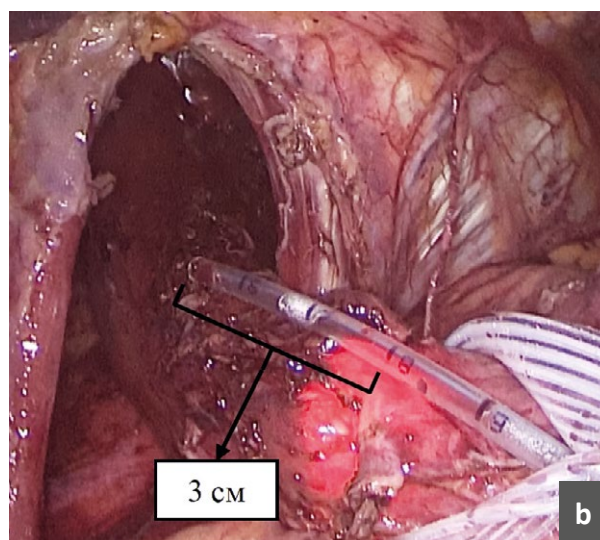
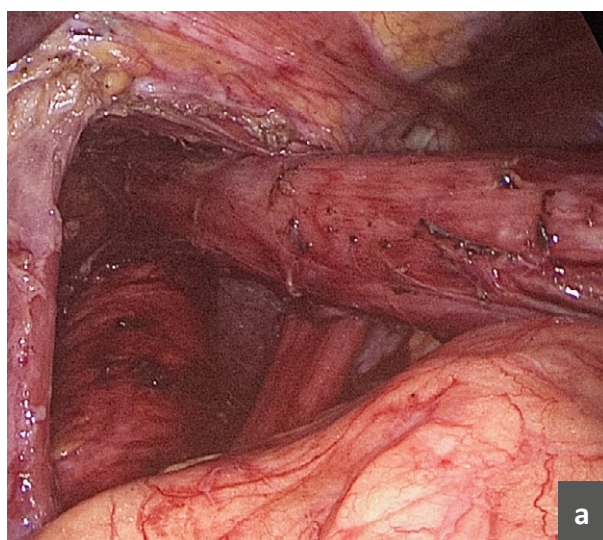
Однако при оценке качества жизни из 39 пациентов только 26 (66,7%) были не удовлетворены результатом выполненной им операции. Из 26 пациентов от предложенного повторного оперативного вмешательства отказались 14 пациентов. Повторные операции нами выполнены 12 пациентам (7,0%). 2 пациентам (1,2%) повторные оперативные вмешательства выполнены по поводу тяжелой дисфагии, причем в обоих случаях ранее была применена аллопластика; характер операций описан выше. В связи с подтвержденным анатомическим рецидивом повторно оперированы 6 пациентов (3,5%), в связи с функциональным рецидивом – 4 пациента (2,3%). Интраоперационно у пациентов с анатомическим рецидивом миграция манжетки в средостение была выявлена у 4 пациентов (2,3%), соскальзывание манжетки на кардиальный отдел желудка у 2 пациентов (1,2%). У пациентов, имевших функциональный рецидив перед оперативным вмешательством, была выявлена незначительная недиагностированная миграция манжетки в сторону средостения с вклиниванием в пищеводное отверстие диафрагмы у 3 пациентов (1,8%) и соскальзывание фундопликационной манжетки на кардиальный отдел желудка у 1 пациента (0,6%). Других, описанных в литературе вариантов рецидива, в частности изолированного расхождения ножек диафрагмы с формированием нового грыжевого мешка, нами не отмечено. Во всех случаях выполненных повторных оперативных вмешательств было выявлено укорочение пищевода.

Во время выполнения оперативного вмешательства при возникновении спонтанной десуфляции и падении давления в брюшной полости мы обрати-

ли внимание на то, что ножки диафрагмы, как и сама диафрагма, несколько меняют свое положение, смещаясь в сторону желудка и занимая свое нормальное положение. Нами проведено исследование влияния десуфляции на длину пищевода (рис. 2). После окончания выделения грыжевого мешка и мобилизации пищевода в средостении мы производили измерение полученной длины интраабдоминального сегмента пищевода, а затем выполняли десуфляцию и переводили пациента из положения Фоулера в более горизонтальное и повторяли измерение длины пищевода повторно. С целью максимально точного определения длины пищевода нами интраоперационно выполнялось эндоскопическое исследование, во время которого эндоскопист четко подсвечивал место кардиоэзофагеального перехода (Z-линию). В результате оказалось, что длина интраабдоминальной части пищевода после десуфляции уменьшалась на 1,3 см (0,5–2 см).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из основных проблем после лапароскопических вмешательств, выполненных по поводу ГПОД, является высокая частота возникновения рецидива. По данным литературы, рецидив отмечается в среднем в 15–25% [2, 3, 5–7], а в отдельных источниках достигает 65% [8, 9]. Несмотря на то, что большинство рецидивов протекает бессимптомно, достаточно трудно диагностировать минимальный рецидив у полностью бессимптомных пациентов, по аналогии с первичными ГПОД [11] можно предположить, что с течением времени часть бессимптомно протекающих рецидивов рано или поздно станут симптомными и потребуют повторного оперативного вмешательства. Учитывая, что пластика



ГПОД, тем более осложненных ГЭРБ, в подавляющем большинстве случаев преследует цель улучшения качества жизни пациента, она должна иметь минимальный процент осложнений и неудовлетворительных результатов, что в свою очередь постулирует необходимость улучшения отдаленных результатов лечения.

Анализ результатов лечения пациентов после лапароскопической пластики ГПОД показал неудовлетворительный результат лечения, отмеченный у 22,8% пациентов. Если говорить об эффективности применения сетчатых имплантов, на сегодняшний день, несмотря на то, что достаточно большой процент хирургов рутинно использует данный метод хирургического пособия, исследования по эффективности различных способов фиксации и влияния материалов, используемых при создании сетчатого импланта продолжают и являются актуальными, сегодня обращает на себя внимание появление достаточного количества публикаций, в частности рандомизированных исследований Watson et al. [12] и Oore et al. [13], а также последнего мета-анализа Campos et al. [14], отметивших отсутствие преимущества аллопластики в сравнении с простым шовным способом куруорографии в отдаленном периоде. Проводя детальный анализ различных методик оперативного вмешательства, как показано выше, мы не отметили преимущества применения сетчатых имплантов либо способа используемой фундопликации. Вышесказанное послужило основанием обратить более пристальное внимание на проблему короткого пищевода у данной категории пациентов как возможно ведущей причины развития неудовлетворительного результата.

Проблема короткого пищевода известна достаточно давно. Впервые короткий пищевод рентгенологи-

чески описал Plenk в 1922 году, а как интраоперационную проблему во время выполнения пластик по поводу ГПОД – Harrington в 1931 году [15]. Несмотря на то, что часть авторов полностью исключают укорочение пищевода из причин возникновения ГПОД и ГЭРБ либо не отмечают укорочение пищевода во время выполнения оперативного вмешательства по поводу данной патологии [16], большая когорта хирургов считает одним из основных прогностических признаков, влияющих на развитие рецидива в отдаленном периоде, не размер или характер содержимого самой грыжи, а именно наличие короткого пищевода у данной категории пациентов [17, 18]. Так, частота встречаемости истинного короткого пищевода при оперативных вмешательствах, выполненных по поводу ГПОД, сильно разнится и колеблется от 0 до 60%, в среднем составляя 15–25% (табл. 3).

Основным приемом, применяемым для увеличения длины пищевода при его укорочении, является гастропластика по Коллису [17–24]. Некоторые авторы вообще ратуют практически за рутинное применение процедуры удлинения пищевода по Коллису при выполнении оперативных вмешательств по поводу ГПОД [21–23]. Тем не менее, по данным литературы данный прием в среднем используется не более чем в 3–5% [18], что на наш взгляд не совсем коррелирует с частотой встречаемости короткого пищевода.

По мере наблюдения за пациентами и появления опыта повторных оперативных вмешательств нами отмечено, что во всех случаях, потребовавших повторного оперативного вмешательства, интраоперационно диагностировано укорочение пищевода. Более того, при выявлении рецидива ГПОД любого характера, пересматривая и анализируя видео ранее выполненной операции, мы так же обратили

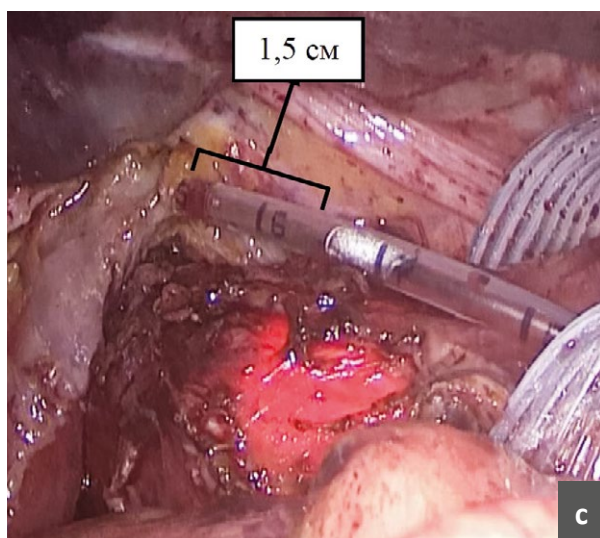


Рис. 2. Измерение длины пищевода.

а – пищевод после высокой мобилизации в средостении;
б – измерение протяженности интраабдоминального сегмента пищевода;
с – повторное измерение длины пищевода после десуфляции.

Fig. 2. Measuring the length of the esophagus.

а – esophagus after high mobilization in the mediastinum;
б – measurement of the length of the intraabdominal segment of the esophagus;
с – repeated measurement of the length of the esophagus after desufflation.

внимание на то, что у части пациентов имелось укорочение пищевода, хотя длина интраабдоминальной части пищевода была не менее 2 см, либо в отдельных случаях была нами неправильно оценена.

Мы попытались ответить на вопрос, какая длина интраабдоминальной части пищевода после окончания его мобилизации должна быть достаточной перед формированием фундопликационной манжетки. Первой проблемой явилась сама методика определения длины пищевода. Так, с одной стороны, невозможно определить истинную длину пищевода, не зная точную проекцию пищеводно-желудочного перехода, которую можно определить только посредством интраоперационной гастроскопии. С другой стороны, как показано ранее, а также отмечено некоторыми авторами, после десуфляции и перевода пациента в горизонтальное положение истинная длина пищевода изменяется в меньшую сторону. По нашим данным укорочение пищевода после десуфляции составило 1,3 см.

Необходимость формирования фундопликационной манжетки как окончательного этапа опе-

ративного вмешательства заключается, с одной стороны, в предотвращении рефлюкса вследствие увеличения давления в области нижнего пищеводного сфинктера, и с другой стороны, по мнению некоторых авторов, само формирование фундопликационной манжетки, в особенности при фиксации последней к стенке пищевода и ножкам диафрагмы, в создании дополнительного препятствия к герниации желудка в средостение [25]. Для выполнения своей функции фундопликационная манжетка должна располагаться строго на пищеводе. Какой должна быть длина фундопликационной манжетки? Как показал анализ собственных данных, у пациентов, не имевших клинических и рентгенологических признаков рецидива ГПОД или дисфагии, протяженность расправленной фундопликационной манжетки при рентгенконтрастном исследовании составила 3,2 см. Суммируя данный результат с полученной протяженностью укорочения пищевода на 1,3 см после десуфляции, мы можем сделать предположение, что необходимая длина интраабдоминальной части пищевода перед формированием фундопли-

Таблица 3. Частота встречаемости короткого пищевода при выполнении лапароскопических пластик ГПОД
Table 3. The frequency of a short esophagus occurrence when performing a laparoscopic HH plastic correction

Автор, год публикации / Author, publication year	Количество пациентов / Patients' number	Частота короткого пищевода / Short esophagus occurrence frequency
Swanstrom et al., 1996 [19]	213	14%
Johnson et al., 1998 [20]	220	26%
Pierre et al., 2002 [21]	203	53%
Luketich et al., 2010 [22]	662	63%
Nasonetal., 2011 [23]	795	57%
Lugaresietal., 2019 [24]	311	32%

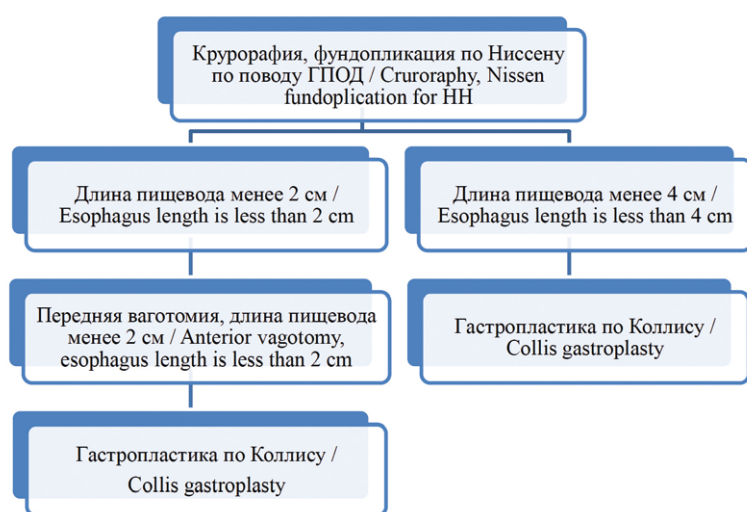


Рис. 3. Дизайн проспективного исследования по изучению влияния короткого пищевода на результаты лечения ГПОД.

Fig. 3. Design of a prospective study on the effect of a short esophagus on the results of HH treatment.

кационной манжетки должна составлять не менее 4–5 см, а не 2–3 см, как рекомендуется большинством авторов. Не устраненное интраоперационно укорочение пищевода может являться причиной миграции фундопликационной манжетки в средостение либо соскальзывание на кардиальный отдел желудка, с последующе ее деформацией и потерей функции в отдаленном периоде.

С целью изучения влияния укорочения пищевода на отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с ГПОД, нами с 2013 года начато проспективное исследование. Суть исследования состояла в следующем (рис. 3). Все пациенты с данной патологией оперированы согласно стандартной общепринятой методике, которая включала выделение грыжевого мешка, высокую мобилизацию пищевода в средостении, крурорафию простым шовным способом и фундопликацию по Ниссену. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от показаний к процедуре удлинения пищевода. Первую группу составили пациенты, которым процедура удлинения пищевода выполнялась только при протяженности интраабдоминальной части пищевода менее 2 см, причем процедура удлинения пищевода начиналась с передней ваготомии, в случае если протяженность пищевода оставалась менее 2 см, выполнялась гастропластика по Коллису. Вторую группу составили пациенты, которым процедура удлинения пищевода выполнялась при про-

тяженности его интраабдоминальной части менее 4 см. В данной группе с целью удлинения пищевода применялась только гастропластика по Коллису. В 2019 году набор пациентов в исследование был окончен. В настоящий момент материал находится на этапе обработки и анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не смотря на высокую эффективность лапароскопических вмешательств по поводу ГПОД высокий процент неудовлетворительных результатов для операций, направленных на улучшение качества жизни, требует осмысленного анализа и поиска возможных причин развития рецидивов в отдаленном периоде. Одним из возможных факторов, влияющих на частоту развития рецидива, является не диагностированный и не редуцированный интраоперационно короткий пищевод, который в нашей когорте пациентов был диагностирован во всех случаях повторных оперативных вмешательств. Необходимо проведение более точных исследований и обобщение имеющихся данных, уточняющих истинную частоту встречаемости укорочения пищевода у данной группы пациентов и эффективность применения процедур по удлинению пищевода в контексте снижения частоты неудовлетворительного результата после лапароскопических пластик ГПОД.

Участие авторов:

Гринцов А.Г. – концепция и дизайн исследования.
Ищенко Р.В. – научное и техническое редактирование.
Совпель И.В. – сбор и обработка материалов, участие в выполнении хирургических вмешательств, подготовка статьи.
Совпель О.В. – участие в выполнении хирургических вмешательств, анализ и интерпретация результатов исследования.
Балабан В.В. – написание текстовой части работы, подготовка иллюстраций.

Authors contribution:

Grintcov A.G. – research concept and design.
Ishchenko R.V. – scientific and technical editing.
Sovpel I.V. – collection and processing of materials, participation in performing surgeries, preparation of an article.
Sovpel O.V. – participation in performing surgeries, analysis and interpretation of research results.
Balaban V.V. – writing the text part of the work, preparing illustrations.

Список литературы

1. Пучков К.В., Филимонов В.Б. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. М.: Медпрактика-М, 2003, 172 с.
2. Andolfi C, Jalilvand A, Plana A, Fisichella PM. Surgical Treatment of Paraesophageal Hernias: A Review. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2016 Oct;26(10):778–783. <https://doi.org/10.1089/lap.2016.0332>
3. Грубник В.В., Малиновский А.В. Критические аспекты лапароскопической хирургии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Одесса: ВМВ-типография, 2015.
4. Зябрева И.А., Джулай Т.Е. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: спорные, нерешенные и перспективные аспекты проблемы (обзор литературы). Верхневолжский медицинский журнал. 2015;14(4):24–28.
5. Kohn GP, Price RR, DeMeester SR, Zehetner J, Muensterer OJ, Awad Z, et al. Guidelines for the management of hiatal hernia. Surg Endosc. 2013 Dec;27(12):4409–4428. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3173-3>
6. Tam V, Winger DG, Nason KS. A systematic review and meta-analysis of mesh vs suture cruroplasty in laparoscopic large hiatal hernia repair. Am J Surg. 2016 Jan;211(1):226–238. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.07.007>
7. Huddy JR, Markar SR, Ni MZ, Morino M, Targarona EM, Zaninotto G, et al. Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A meta-analysis and European survey study. Surg Endosc. 2016 Dec;30(12):5209–5221. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4900-3>
8. Oelschlager BK, Pellegrini CA, Hunter JG, Brunt ML, Soper NJ,

Sheppard BC, et al. Biologic prosthesis to prevent recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: long-term follow-up from a multicenter, prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg*. 2011 Oct;213(4):461–468.

<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.05.017>

9. Dallemagne B, Kohnen L, Perretta S, Weerts J, Markiewicz S, Jhaes C. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. Long-term follow-up reveals good clinical outcome despite high radiological recurrence rate. *Ann Surg*. 2011 Feb;253(2):291–296. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ff44c0>

10. Li J, Cheng T. Mesh erosion after hiatal hernia repair: the tip of the iceberg? *Hernia*. 2019 Dec;23(6):1243–1252.

<https://doi.org/10.1007/s10029-019-02011-w>

11. Stylopoulos N, Gazelle GS, Rattner DW. Paraesophageal hernias: operation or observation? *Ann Surg*. 2002 Oct;236(4):492–500; discussion 500–501.

<https://doi.org/10.1097/00000658-200210000-00012>

12. Watson DI, Thompson SK, Devitt PG, Smith L, Woods SD, Aly A, et al. Laparoscopic repair of very large hiatus hernia with sutures versus absorbable mesh versus nonabsorbable mesh: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):282–289. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000842>

13. Oor JE, Roks DJ, Koetje JH, Broeders JA, van Westreenen HL, Nieuwenhuijs VB, et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic hiatal hernia repair using sutures versus sutures reinforced with non-absorbable mesh. *Surg Endosc*. 2018 Nov;32(11):4579–4589. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6211-3>

14. Campos V, Palacio DS, Glina F, Tustumi F, Bernardo WM, Sousa AV. Laparoscopic treatment of giant hiatal hernia with or without mesh reinforcement: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2020 May;77:97–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.036>

15. Herbella FAM, Patti MG, Del Grande JC. When did the esophagus start shrinking? The history of the short esophagus. *Dis Esophagus*. 2009;22(7):550–558. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2009.00956.x>

16. Madan AK, Frantzides CT, Patsavas KL. The myth of the short esophagus. *Surg Endosc*. 2004 Jan;18(1):31–34. <https://doi.org/10.1007/s00464-002-8611-6>

References:

1. Puchkov KV, Filimonov VB. Hernias of the esophageal orifice of the diaphragm. Moscow: Medpraktika-M, 2003, 172 p. (In Russian).
2. Andolfi C, Jalilvand A, Plana A, Fisichella PM. Surgical Treatment of Paraesophageal Hernias: A Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016 Oct;26(10):778–783. <https://doi.org/10.1089/lap.2016.0332>
3. Grubnik V.V., Malinovskii A.V. Critical aspects of laparoscopic surgery of gastroesophageal reflux disease and esophageal cavity. Odessa: VMV-tipografiya, 2015. (In Russian).
4. Zybrevia IA, Dzhalay TE. Hiatal hernia: controversial, unsettled and prospective aspects (literature review). *Verkhnevolzhsky Medical Journal*. 2015;14(4):24–28. (In Russian).
5. Kohn GP, Price RR, DeMeester SR, Zehetner J, Muensterer OJ,

17. Hartwig MG, Najmeh S. Technical Options and Approaches to Lengthen the Shortened Esophagus. *Thorac Surg Clin*. 2019 Nov;29(4):387–394.

<https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2019.07.004>

18. Kunio NR, Dolan JP, Hunter JG. Short esophagus. *Surg Clin North Am*. 2015 Jun;95(3):641–652. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.02.015>

19. Swanson LL, Marcus DR, Galloway GQ. Laparoscopic Collis gastroplasty is the treatment of choice for the shortened esophagus. *Am J Surg*. 1996 May;171(5):477–481.

[https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(96\)00008-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(96)00008-6)

20. Johnson AB, Oddsdottir M, Hunter JG. Laparoscopic Collis gastroplasty and Nissen fundoplication. A new technique for the management of esophageal foreshortening. *Surg Endosc*. 1998 Aug;12(8):1055–1060. <https://doi.org/10.1007/s004649900780>

21. Pierre AF, Luketich JD, Fernando HC, Christie NA, Buenaventura PO, Little VR, et al. Results of laparoscopic repair of giant paraesophageal hernias: 200 consecutive patients. *Ann Thorac Surg*. 2002 Dec;74(6):1909–1915; discussion 1915–1916. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)04088-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04088-2)

22. Luketich JD, Nason KS, Christie NA, Pennathur A, Jobe BA, Landreneau RJ, et al. Outcomes after a decade of laparoscopic giant paraesophageal hernia repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Feb;139(2):395–404. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.10.005>

23. Nason KS, Luketich JD, Awais O, Abbas G, Pennathur A, Landreneau RJ, et al. Quality of life after collis gastroplasty for short esophagus in patients with paraesophageal hernia. *Ann Thorac Surg*. 2011 Nov;92(5):1854–1860; discussion 1860–1861. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2011.06.030>

24. Lugaes M, Mattioli B, Daddi N, Bassi F, Pilotti V, Ferruzzi L, et al. True Short Esophagus in Gastro-esophageal Reflux Disease: Old Controversies With New Perspectives. *Ann Surg*. 2019 Sep 3. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003582>

25. Siegal SR, Dolan JP, Hunter JG. Modern diagnosis and treatment of hiatal hernias. *Langenbecks Arch Surg*. 2017 Dec;402(8):1145–1151.

<https://doi.org/10.1007/s00423-017-1606-5>

Awad Z, et al. Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surg Endosc*. 2013 Dec;27(12):4409–4428.

<https://doi.org/10.1007/s00464-013-3173-3>

6. Tam V, Winger DG, Nason KS. A systematic review and meta-analysis of mesh vs suture cruroplasty in laparoscopic large hiatal hernia repair. *Am J Surg*. 2016 Jan;211(1):226–238. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.07.007>

7. Huddy JR, Markar SR, Ni MZ, Morino M, Targarona EM, Zaninotto G, et al. Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A meta-analysis and European survey study. *Surg Endosc*. 2016 Dec;30(12):5209–5221. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4900-3>

8. Oelschlager BK, Pellegrini CA, Hunter JG, Brunt ML, Soper NJ,

Sheppard BC, et al. Biologic prosthesis to prevent recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: long-term follow-up from a multicenter, prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg*. 2011 Oct;213(4):461–468.

<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.05.017>

9. Dallemagne B, Kohnen L, Perretta S, Weerts J, Markiewicz S, Jhaes C. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. Long-term follow-up reveals good clinical outcome despite high radiological recurrence rate. *Ann Surg*. 2011 Feb;253(2):291–296. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ff44c0>

10. Li J, Cheng T. Mesh erosion after hiatal hernia repair: the tip of the iceberg? *Hernia*. 2019 Dec;23(6):1243–1252.

<https://doi.org/10.1007/s10029-019-02011-w>

11. Stylopoulos N, Gazelle GS, Rattner DW. Paraesophageal hernias: operation or observation? *Ann Surg*. 2002 Oct;236(4):492–500; discussion 500–501.

<https://doi.org/10.1097/00000658-200210000-00012>

12. Watson DI, Thompson SK, Devitt PG, Smith L, Woods SD, Aly A, et al. Laparoscopic repair of very large hiatus hernia with sutures versus absorbable mesh versus nonabsorbable mesh: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):282–289. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000842>

13. Oor JE, Roks DJ, Koetje JH, Broeders JA, van Westreenen HL, Nieuwenhuijs VB, et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic hiatal hernia repair using sutures versus sutures reinforced with non-absorbable mesh. *Surg Endosc*. 2018 Nov;32(11):4579–4589. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6211-3>

14. Campos V, Palacio DS, Glina F, Tustumi F, Bernardo WM, Sousa AV. Laparoscopic treatment of giant hiatal hernia with or without mesh reinforcement: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2020 May;77:97–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.036>

15. Herbella FAM, Patti MG, Del Grande JC. When did the esophagus start shrinking? The history of the short esophagus. *Dis Esophagus*. 2009;22(7):550–558. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2009.00956.x>

16. Madan AK, Frantzides CT, Patsavas KL. The myth of the short esophagus. *Surg Endosc*. 2004 Jan;18(1):31–34. <https://doi.org/10.1007/s00464-002-8611-6>

17. Hartwig MG, Najmeh S. Technical Options and Approaches to Lengthen the Shortened Esophagus. *Thorac Surg Clin*. 2019 Nov;29(4):387–394.

<https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2019.07.004>

18. Kunio NR, Dolan JP, Hunter JG. Short esophagus. *Surg Clin North Am*. 2015 Jun;95(3):641–652.

<https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.02.015>

19. Swanson LL, Marcus DR, Galloway GQ. Laparoscopic Collis gastroplasty is the treatment of choice for the shortened esophagus. *Am J Surg*. 1996 May;171(5):477–481.

[https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(96\)00008-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(96)00008-6)

20. Johnson AB, Oddsdottir M, Hunter JG. Laparoscopic Collis gastroplasty and Nissen fundoplication. A new technique for the management of esophageal foreshortening. *Surg Endosc*. 1998 Aug;12(8):1055–1060. <https://doi.org/10.1007/s004649900780>

21. Pierre AF, Luketich JD, Fernando HC, Christie NA, Buenaventura PO, Little VR, et al. Results of laparoscopic repair of giant paraesophageal hernias: 200 consecutive patients. *Ann Thorac Surg*. 2002 Dec;74(6):1909–1915; discussion 1915–1916. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04088-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04088-2)

22. Luketich JD, Nason KS, Christie NA, Pennathur A, Jobe BA, Landreneau RJ, et al. Outcomes after a decade of laparoscopic giant paraesophageal hernia repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Feb;139(2):395–404. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.10.005>

23. Nason KS, Luketich JD, Awais O, Abbas G, Pennathur A, Landreneau RJ, et al. Quality of life after collis gastroplasty for short esophagus in patients with paraesophageal hernia. *Ann Thorac Surg*. 2011 Nov;92(5):1854–1860; discussion 1860–1861. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.06.030>

24. Lugesani M, Mattioli B, Daddi N, Bassi F, Pilotti V, Ferruzzi L, et al. True Short Esophagus in Gastro-esophageal Reflux Disease: Old Controversies with New Perspectives. *Ann Surg*. 2019 Sep 3. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003582>

25. Siegal SR, Dolan JP, Hunter JG. Modern diagnosis and treatment of hiatal hernias. *Langenbecks Arch Surg*. 2017 Dec;402(8):1145–1151. <https://doi.org/10.1007/s00423-017-1606-5>

Информация об авторах:

Гринцов Александр Григорьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедры хирургии стоматологического факультета, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, Украина. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9261-0313>, SPIN: 7136-8950, AuthorID: 303899

Ищенко Роман Викторович – д.м.н., заместитель главного врача по хирургии ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 9021-7370, AuthorID: 1045336

Совпель Игорь Владимирович* – к.м.н., доцент кафедры онкологии, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, Украина, заведующий операционным отделением Республиканского онкологического центра им. профессора Г.В.Бондаря, г. Донецк, Украина. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>, SPIN: 1769-2380, AuthorID: 1039795

Совпель Олег Владимирович – д.м.н., профессор кафедры онкологии, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, Украина, заведующий онкохирургическим отделением №6 Республиканского онкологического центра им. профессора Г.В.Бондаря, г. Донецк, Украина. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-1627>, Scopus AuthorID: 55761617800

Балабан Владимир Владимирович – к.м.н., врач-онколог, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

Information about authors:

Alexander G. Grintsov – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the surgical department of the faculty of dentistry, Donetsk National Medical University named after M.Gorky, Donetsk, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9261-0313>, SPIN: 7136-8950, AuthorID: 303899

Roman V. Ishchenko – Dr. Sci. (Med.), deputy head physician for surgery Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation. SPIN: 9021-7370, AuthorID: 1045336

Igor V. Sovpel* – Cand. Sci. (Med.), associate lecturer of the department of oncology, Donetsk National Medical University named after M.Gorky, Donetsk, Ukraine, head of the department of surgery Republican Cancer Center named after Professor G.V.Bondar, Donetsk, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>, SPIN: 1769-2380, AuthorID: 1039795

Oleg V. Sovpel – Dr. Sci. (Med.), professor of the oncology department, Donetsk National Medical University named after M.Gorky, Donetsk, Ukraine, head of the oncosurgical department №6 Republican Cancer Center named after Professor G.V.Bondar, Donetsk, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-1627>, Scopus AuthorID: 55761617800

Vladimir V. Balaban – Cand. Sci. (Med.), oncologist, associate professor of the surgery department at the Institute of Clinical Medicine I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ПЕРОРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА – ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ

А.Л.Потапов^{1*}, В.Э.Хороненко², Е.В.Гамеева², Ж.В.Хайлова¹, А.Д.Дорожкин¹,
В.Ю.Скоропад¹

1. МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
2. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Проведен анализ современной доказательной базы, касающейся применения дополнительного перорального питания (ДПП) при раке желудка (РЖ). Использованы базы научной информации elibrary.ru и PubMed. Сделан акцент на рандомизированные клинические исследования и мета-анализы. Назначение ДПП показано всем пациентам, планирующим на хирургическое лечение по поводу РЖ. Его применение позволяет повысить потребление белка и энергии, улучшить качество жизни, показатели нутритивного статуса (альбумин, лимфоциты крови) и состояние иммунитета. У пациентов с тяжелой недостаточностью питания (НП) ДПП позволяет существенно снизить количество клинически значимых послеоперационных осложнений. Применение данного вида лечебного питания в первые 5 суток после операции является безопасным и не сопровождается увеличением частоты несостоятельности анастомозов. После гастрэктомии (ГЭ) его назначение сокращает время восстановления моторной функции кишечника и сроки госпитализации пациентов. После субтотальной резекции желудка (СРЖ) возможно увеличение частоты нарушений эвакуации из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При исходно тяжелой НП следует рассмотреть возможность начала раннего энтерального питания. После выписки из стационара ДПП позволяет замедлить прогрессирование мальнутриции, улучшить переносимость адъювантной химиотерапии и повысить качество жизни. В наибольшей мере указанные эффекты выражены после ГЭ и у пациентов с исходно выраженным риском НП (NRS-2002 ≥ 3). Однозначных преимуществ какого-либо определенного вида смеси при проведении ДПП у пациентов РЖ нет. При выборе конкретного продукта следует отдавать предпочтение формулам с оптимальным соотношением азота: небелковые килокалории, осмолярностью, наиболее близкой к физиологической и индивидуально подобранными органолептическими свойствами. Следует рекомендовать потребление пациентом не менее 200–250 мл смеси в сутки, а в раннем послеоперационном периоде ориентироваться не на целевой объем, а на признаки переносимости.

Ключевые слова:

рак желудка, недостаточность питания, хирургическое лечение, гастрэктомия, субтотальная резекция желудка, дополнительное пероральное питание.

Для цитирования

Потапов А.Л., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., Хайлова Ж.В., Дорожкин А.Д., Скоропад В.Ю. Дополнительное пероральное питание при раке желудка – обзор современной доказательной базы. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(1): 53-61. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-5>

Для корреспонденции

Потапов Александр Леонидович – д.м.н., заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии, МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.
Адрес: 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
E-mail: alp8@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>
SPIN: 9189-4126, AuthorID: 717996

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 11.01.2021, Рецензия (1) 12.01.2021, Рецензия (2) 19.01.2021, Принята к печати 10.03.2021

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-5>

ORAL NUTRITIONAL SUPPLEMENTS FOR GASTRIC CANCER – THE REVIEW OF CURRENT EVIDENCE

A.L.Potapov^{1*}, V.E.Khoronenko², E.V.Gameeva², Zh.V.Khailova¹, A.D.Dorozhkin¹, V.Yu.Scoropad¹

1. A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A.F.Tsyb MRRC), 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation
2. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation

Abstract

The analysis of the current evidence base concerning the use of oral nutritional supplements (ONS) in gastric cancer (GC) has been made. Databases of scientific information eLIBRARY.ru and PubMed were used. Emphasis is placed on randomized clinical trials and meta-analyses. The application of ONS is suggested for all patients who undergo to surgical treatment for GC. Its use allows increasing protein and energy consumption, improving the quality of life, some parameters of nutritional status and immunity (albumin, blood lymphocytes etc.). In patients with severe malnutrition (SM) ONS can significantly reduce the incidence of clinically important postoperative complications. The use of this type of medical nutrition in the first 5 days after surgery is safe and does not increase the rate of anastomotic leak. After gastrectomy (GE) its administration reduces the time of recovery of bowel motor function and the duration of hospitalization. After distal GE delay of gastric emptying may occur. In patients with SM, early start of enteral nutrition should be considered. After discharge from the hospital ONS can decelerate the progression of malnutrition, improve the tolerance of adjuvant chemotherapy and improve the quality of life. These effects are most clear after GE and in patients with a high risk of malnutrition (NRS-2002 ≥ 3). There are no evident advantages of any particular type of ONS in patients with GC. When choosing a specific product, preference should be given to formulas with optimal nitrogen: non-protein kilocalories ratio, osmolarity closest to physiological and individually selected organoleptic properties. It is recommended that the patient consume at least 200–250 ml of the mixture per day, and in the early postoperative period focus have to be made not on the target volume, but on signs of tolerability.

Keywords:

gastric cancer, malnutrition, surgical treatment, gastrectomy, subtotal gastrectomy, oral nutritional supplements.

For citation

Potapov A.L., Khoronenko V.E., Gameeva E.V., Khailova Zh.V., Dorozhkin A.D., Scoropad V.Yu. Oral nutritional supplements for gastric cancer – the review of current evidence. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(1): 53-61. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-5>

For correspondence

Aleksandr L. Potapov – Dr. Sci. (Med.), head of the anesthesiology and resuscitation department, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A.F.Tsyb MRRC), Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: alp8@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>

SPIN: 9189-4126, AuthorID: 717996

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 11.01.2021, Review (1) 12.01.2021, Review (2) 19.01.2021, Accepted 10.03.2021

Нутритивная недостаточность (НН) негативно влияет на результаты лечения рака желудка (РЖ). Даже при отсутствии выраженной потери веса тела пациента изолированное снижение мышечной массы (саркопения) является важным фактором негативного прогноза. У пациентов РЖ с саркопенией увеличивается частота послеоперационных осложнений, в т.ч. тяжелых – степени IIIa по Clavien-Dindo, ухудшается переносимость химиотерапии (ХТ), а с точки зрения отдаленных результатов лечения ее влияние сопоставимо со стадией опухоли Т и позитивным краем резекции [1]. Поэтому ранняя диагностика и коррекция НН являются важным компонентом ведения пациентов с данным заболеванием.

Лечебное питание при РЖ помимо диетических рекомендаций подразумевает назначение дополнительного перорального, энтерального и парентерального питания. Внедрение протоколов ускоренной реабилитации после операции (enhanced recovery after surgery – ERAS) подразумевает интеграцию лечебного питания во все этапы ведения пациента, максимальное сокращение сроков периперационного голодания и раннее начало перорального приема жидкости и пищи [2]. Эффективность и безопасность подобного подхода при РЖ убедительно доказаны. Хотя его применение может сопровождаться увеличением частоты повторной госпитализации у пациентов старше 75 лет, но в целом позволяет статистически значимо снизить частоту легочной инфекции, сроки нахождения в стационаре, затраты на лечение, уменьшить время восстановления пассажа по ЖКТ и способности пациентов к самообслуживанию [3, 4]. Поэтому в настоящее время именно дополнительное пероральное питание (ДПП) будет все более широко применяться в структуре предоперационной подготовки, в раннем периоде и в отдаленные сроки после операции. ДПП – это вид лечебного питания, предполагающий самостоятельное потребление пациентом специализированных смесей с целью оптимизации пищевой ценности суточного рациона [5].

Целью настоящей работы является аналитический обзор современной доказательной базы, касающейся применения ДПП у пациентов РЖ.

С помощью ключевых слов «рак желудка» (gastric cancer), «дополнительное пероральное питание» (oral nutritional supplements) проведен поиск литературы по базам научной информации elibrary.ru и PubMed. Сделан акцент на публикациях с высоким уровнем доказательности – 8 мета-анализов (МА) и 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ), опубликованных за последние 5 лет.

Основным видом радикального лечения РЖ является выполнение гастрэктомии (ГЭ) или суб-

тотальной резекции желудка (СРЖ) в сочетании с ХТ в неоадьювантном и адьювантном режимах, поэтому анализ данных проведен с точки зрения безопасности и эффективности ДПП в структуре предоперационной подготовки, в раннем периоде и в отдаленные сроки после операции.

Дополнительное пероральное питание в структуре предоперационной подготовки при РЖ

В клинических рекомендациях Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN, 2017) и Федерации анестезиологов и реаниматологов России (ФАР, 2018), посвященных периперационной нутритивной поддержке (НП), утверждается, что прогнозируемая неспособность пациента самостоятельно потреблять >50% необходимой суточной энергии в течение >7 дней является фактором риска НН и показанием к назначению дополнительного питания [2, 6]. Технические особенности хирургического лечения РЖ затрудняют самостоятельное потребление пациентом необходимых 25–30 ккал/кг энергии и 1–1,5 г/кг белка в сутки в течение 5–7 дней после ГЭ и СРЖ. Только 26,2% пациентов способны самостоятельно потреблять более 250 мл перорального питания в сутки в течение первых двух недель после операции [7], поэтому можно констатировать, что показания для ДПП возникают с момента диагностики заболевания и определения показаний к хирургическому лечению.

В РКИ Kong S.H. и соавт. (2018) было включено 127 пациентов с РЖ с умеренной и тяжелой НН, подлежащих радикальному хирургическому лечению. В исследуемой группе пациентам назначали ДПП в объеме 500 мл в сутки в течение 2 недель до операции и 4 недели после. Подобный подход позволил увеличить потребление энергии и белка перед операцией. Было установлено, что у пациентов с тяжелой НН назначение ДПП позволило статистически значимо снизить частоту послеоперационных осложнений степени ≥IIIa по Clavien-Dindo – с 35,7 до 4,5%. В группе ДПП также зафиксирован более высокий уровень лимфоцитов периферической крови через 3 и 5 недель после операции [7]. Согласно рекомендациям ESPEN (2017) критериями тяжелой НН являются потеря веса > 10–15% за 6 месяцев, индекс массы тела < 18,5 кг/м², уровень альбумина крови < 30 г/л и класс С по шкале субъективной глобальной оценки [2].

В рандомизированном исследовании Сергиенко А.Д. и соавт. (2019) оценивалось назначение ДПП в объеме 250 мл (600 ккал и 36 г белка в сутки) в течение 10 дней перед операцией. Было установлено, что применение данного вида НП позволило статистически значимо повысить качество жизни паци-

ентов перед госпитализацией и на момент выписки из стационара по шкале EORTC-QLQ-C30 [8]. Данная шкала предполагает интегральную многомерную субъективную оценку пациентом выраженности симптомов (слабость, боль, тошнота/рвота и др.) и своего функционального состояния (физического, эмоционального, социального).

MA Cheng X. и соавт. (2019) включал 11 РКИ с участием 1183 пациентов. Авторами было установлено, что предоперационное назначение ДПП при РЖ, хотя и не влияет статистически значимо на частоту послеоперационных осложнений, но сопровождается повышением содержания альбумина, IgA, CD4+ (Т-хелперы) и соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов (хелперносупрессорный индекс) [9]. Уровень альбумина и абсолютное число лимфоцитов являются частью прогностического нутриционного индекса, связанного с частотой послеоперационных осложнений и общей выживаемостью пациентов [10], поэтому их повышение под влиянием ДПП может иметь клиническое значение.

Пациентов, получающих неоадьювантное лечение, следует также рассматривать в качестве кандидатов для ДПП, поскольку, с одной стороны, нарастание признаков НН на фоне его проведения является негативным фактором долгосрочного прогноза [11, 12], с другой – ХТ сама по себе может быть причиной снижения мышечной массы [13].

Таким образом, назначение ДПП показано всем пациентам, планирующимся на хирургическое лечение по поводу РЖ. Его применение позволяет повысить потребление белка и энергии перед операцией, улучшить качество жизни пациентов, показатели нутритивного статуса (альбумин, лимфоциты крови) и состояние иммунитета. У пациентов с тяжелой НН ДПП позволяет существенно снизить количество клинически значимых послеоперационных осложнений.

Дополнительное пероральное питание в раннем послеоперационном периоде

За последние десятилетия взгляды на лечебное питание в раннем периоде после ГЭ и СРЖ существенно образом пересмотрены. В середине XX века стандартом ведения таких пациентов являлась стратегия «ничего через рот» с обязательной декомпрессией верхних отделов ЖКТ через зонд. В дальнейшем стали накапливаться данные о том, что подобная тактика не только не способствует снижению частоты несостоятельности анастомозов, но даже ведет к увеличению частоты других осложнений, в частности – пневмоний. Появились рекомендации об установке зондов для питания за зону дистального анастомоза с целью начала раннего

энтерального питания в первые сутки после операции. Дальнейший анализ научных данных показал, что в рутинной установке зондов для питания нет необходимости, и современная стратегия ERAS предусматривает возможность раннего начала перорального приема жидкости и пищи после операций по поводу РЖ [2].

MA Liu X. и соавт. (2014), включавший 6 РКИ с общим числом 454 пациента, имел своей целью оценку безопасности раннего перорального питания после операций по поводу РЖ. Ранним считали начало перорального приема глюкозосолевого раствора с 1 суток после операции. Было установлено, что подобный подход не сопровождается увеличением общего числа осложнений, в том числе несостоятельности анастомозов и частоты повторных госпитализаций, а после ГЭ позволил сократить сроки восстановления полноценного пассажа по ЖКТ и госпитализации пациентов в среднем на 19,9 часа и 2,4 суток соответственно [14]. Подобные результаты были подтверждены и в более позднем MA Willcutts K.F. и соавт. (2016) [15].

В дальнейшем появились данные о возможности безопасного применения с первых суток после операции не только глюкозосолевого раствора, но и пищи более плотной консистенции [16]. В многоцентровом РКИ Shimizu N. и соавт. (2018) показано, что применение ДПП после ГЭ и СРЖ позволяет статистически значимо увеличить потребление энергии в первые 5 суток после операции. После ГЭ применение данного вида НП может способствовать сокращению сроков госпитализации, но мощность исследования не позволила получить статистически значимые окончательные результаты. После СРЖ применение ДПП сопровождалось увеличением числа послеоперационных осложнений, преимущественно за счет нарушений эвакуации содержимого из верхних отделов ЖКТ без статистически значимого увеличения частоты несостоятельности анастомозов [17].

Отдельного обсуждения требует переносимость пациентами ДПП в раннем послеоперационном периоде. В течение первых 4 дней после операции 73,8% пациентов неспособны потреблять более 250 мл смеси в сутки, а у 13,8% – этот объем не превышает 100 мл [7]. В течение 5 суток среднее количество ежедневно потребляемой энергии постепенно возрастает с 231,7 до 800 ккал после СРЖ и с 185,7 до 650,3 ккал после ГЭ [17]. Указанное количество не превышает 50% от необходимых суточных потребностей и может быть достаточным только для поддержания моторной и барьерной функции стенки кишки. Из этого следуют два важных практических вывода. Во-первых, ДПП после операции может

быть эффективно только как часть НП, начатой заблаговременно перед операцией. Во-вторых, у пациентов с тяжелой НН хирургическое вмешательство, по-видимому, должно завершаться установкой питательного зонда за зону дистального анастомоза с началом раннего энтерального питания.

Таким образом, применение ДПП в течение первых 5 суток после операций по поводу РЖ является безопасным и не сопровождается увеличением частоты несостоятельности анастомозов. После ГЭ подобный подход позитивно влияет на время восстановления моторной функции кишечника и сокращает сроки госпитализации пациентов. После СРЖ возможно увеличение частоты нарушений эвакуации из верхних отделов ЖКТ. Применение ДПП в рамках лечебного питания при РЖ должно начинаться в рамках подготовки к операции. У пациентов с тяжелой НН следует рассмотреть возможность начала раннего энтерального питания.

Дополнительное пероральное питание после выписки из стационара

Технические особенности хирургического лечения РЖ предполагают выключение из пассажа функционально значимых отделов ЖКТ. Это является причиной прогрессирующей мальнутриции, дефицита отдельных витаминов и микроэлементов (В12, железо), развития болезней оперированного желудка (ускоренный транзит, диарея, демпинг синдром). Максимальное снижение массы тела наблюдается в течение 6–12 месяцев после операции и составляет 15–17% и 6–7% после ГЭ и СРЖ соответственно [18].

В многоцентровом обсервационном исследовании Kobayashi D. и соавт. (2017) у пациентов после хирургического лечения РЖ оценивали динамику массы тела в течение 3 месяцев, начиная с 7 послеоперационных суток. Всем пациентам рекомендовали ежедневный прием 400 мл ДПП калорической плотности 1 ккал/мл. Приверженность к приему смеси оказалась фактором, статистически значимо влияющим на выраженность снижения веса. В течение периода наблюдения у пациентов, принимавших >200 мл в сутки, снижение массы тела составило в среднем 6,1% против 10,4% в группе, где объем потребления составил <200 мл [19].

В РКИ Hatao F. и соавт. (2017) у пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу РЖ, сравнивали влияние ДПП и стандартных диетических рекомендаций на массу тела через 12 недель после выписки из стационара. Медиана потребления питательной смеси составила 100 (47–183) ккал в сутки после ГЭ и 182 (81–260) ккал в сутки после СРЖ. К концу периода наблюдения у пациентов, перенес-

ших СРЖ, вес тела в группах не отличался и составил 93,4% и 94,1% от исходного на фоне ДПП и стандартных диетических рекомендаций. После ГЭ указанное отличие было статистически значимым: через 12 недель после операции в группе ДПП масса тела снизилась до 88,5%, а на фоне только диетических рекомендаций – до 85,6% от исходной [20]. Следует отметить, что в данное исследование не включались пациенты, получавшие неоадьювантное ХТ лечение.

В аналогичное РКИ Meng Q. и соавт. (2020) включались только пациенты с исходно высоким риском НН, имеющие балл по шкале NRS-2002 ≥ 3 . Период наблюдения после операции составил 3 месяца, среднее потребление питательной смеси – 370 мл в сутки. Авторам удалось выявить статистически значимое положительное влияние ДПП на индекс массы тела, переносимость адьювантного ХТ лечения, выраженность таких симптомов, как саркопения, слабость, снижение аппетита и общее качество жизни [21].

Таким образом, у пациентов, перенесших хирургическое лечение РЖ, назначение ДПП после выписки из стационара позволяет замедлить прогрессирование мальнутриции, улучшить переносимость адьювантного ХТ лечения и повысить качество жизни. В наибольшей мере указанные эффекты выражены после ГЭ и у пациентов с исходно выраженным риском НН (NRS-2002 ≥ 3 балла).

Оптимальный состав смесей для дополнительного перорального питания при РЖ

Традиционно считается, что при операциях на верхних отделах ЖКТ применение иммунного питания положительно влияет течение послеоперационного периода. Подобный взгляд находит свое подтверждение при РЖ с точки зрения влияния на клеточный иммунитет, выраженность системной воспалительной реакции и частоту послеоперационных осложнений [22]. Иммунными считаются смеси, обогащенные омега-3 жирными кислотами (ЖК), нуклеотидами, глутамином и аргинином, хотя обоснования оптимальной концентрации указанных веществ, выше которой смесь считается иммунной, в доступной литературе найти не удалось.

Анализ клинических рекомендаций ESPEN (2017), посвященных НП в онкологии, свидетельствует о том, что применение иммунных смесей имеет смысл только в случае традиционного подхода к ведению периоперационного периода, предусматривающего голод в течение первых дней после операции на верхних отделах ЖКТ. В этих же рекомендациях настоятельно рекомендуется применение стратегии ERAS, подразумевающей ранее

начало перорального питания, на фоне которой преимущества иммунных смесей уже не так очевидны и требуют дальнейшего изучения [23].

В РКИ Ida S. и соавт. (2017) показано, что по сравнению со стандартной формулой, применение питательной смеси, обогащенной омега-3 ЖК, не повлияло на частоту послеоперационных осложнений и выраженность потери веса через 3 месяца после операции [24]. В MA Rinninella E. и соавт. (2020) подтверждено положительное влияние ДПП на выраженность потери массы тела после операции по поводу РЖ, но преимущества иммунных смесей по сравнению со стандартными не выявлено [25].

В настоящее время доступно большое количество смесей для ДПП. Они отличаются содержанием энергии, белка, вкусом, вязкостью, содержанием отдельных фармаконутриентов. Ранее нами была предпринята попытка их классификации [5]. Анализ доступной литературы показал, что в настоящее время нет исследований, однозначно свидетельствующих о преимуществе какой-либо определенной формулы. Из всех обсуждаемых свойств питательных смесей помимо содержания калорий и белка наиболее важными являются два – это осмолярность, близкая к физиологической, и оптимальное соотношение азота: небелковые килокалории (не менее 100 небелковых ккал на 1 грамм азота). Подобные требования к питательным смесям были сформулированы еще в 1996 году А.Л.Костюченко и соавт. [26]. Указанные свойства могут влиять на переносимость смеси, в частности частоту развития диареи, и полноту усвоения аминокислот в качестве пластического материала.

Во всех приведенных выше исследованиях применялись стандартные смеси для ДПП, и именно объем потребления оказался основным фактором, определяющим их эффективность [19]. Среди причин, снижающих комплаентность пациентов к данному виду НП, указываются раннее насыщение, вздутие живота, неприятные вкус и консистенция, а также диарея [27]. Важным фактором, снижающим объем питания, является послеоперационная боль [17]. Адекватная периоперационная анальгезия, индивидуальный подбор смеси по органолептическим свойствам и осмолярности позволяют уменьшить негативное влияние каждого из перечисленных факторов. Спектр доступных в настоящее время продуктов для ДПП вполне позволяет это сделать. Существуют формулы со вкусами различных оттенков – сладкого, нейтрального и несладкого (овощной, куриный суп), консистенцией от напитка и сиропа до йогурта и крема. Более подробно подход к выбору смеси описан в нашей предыдущей работе [5].

В приведенных выше исследованиях объем рекомендованной к потреблению смеси составлял

250–500 мл. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что минимально обоснованным количеством, выше которого можно рассчитывать на положительные эффекты ДПП является 200–250 мл в сутки [8, 19]. В первые 5–7 дней после операции необходимо ориентироваться не на какой-либо целевой объем смеси, а на ее переносимость (чувство тяжести, боль в животе, тошнота, рвота). Опыт показывает, что реально большинство пациентов способны ежедневно потреблять в эти сроки многим более 100 мл [7, 20].

Таким образом, в настоящее время нет исследований, однозначно свидетельствующих в пользу какого-либо вида смеси при проведении ДПП у пациентов с РЖ. При выборе конкретного продукта следует отдавать предпочтение формулам с оптимальным соотношением азота / небелковые килокалории, осмолярностью, наиболее близкой к физиологической, и индивидуально подобранными органолептическими свойствами – вкусом и консистенцией. Минимально эффективным объемом ДПП является потребление 200–250 мл в сутки. В первую неделю после операции хорошая переносимость питания и отсутствие дискомфорта более важны, чем достижение целевого объема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение ДПП показано всем пациентам, планирующимся на хирургическое лечение по поводу РЖ. Его применение позволяет повысить потребление белка и энергии, улучшить качество жизни, показатели нутритивного статуса (альбумин, лимфоциты крови) и состояние иммунитета. У пациентов с тяжелой НН ДПП позволяет существенно снизить количество клинически значимых послеоперационных осложнений. Применение данного вида НП в первые 5 суток после операции является безопасным и не сопровождается увеличением частоты несостоятельности анастомозов. После ГЭ его назначение позитивно влияет на время восстановления моторной функции кишечника и сроки госпитализации пациентов. После СРЖ возможно увеличение частоты нарушений эвакуации из верхних отделов ЖКТ. При исходно тяжелой НН следует рассмотреть возможность начала раннего энтерального питания. После выписки из стационара ДПП позволяет замедлить прогрессирование мальнутриции, улучшить переносимость адъювантного ХТ лечения и повысить качество жизни. В наибольшей мере указанные эффекты выражены после ГЭ и у пациентов с исходно выраженным риском НН (NRS-2002 ≥ 3). Однозначных преимуществ какого-либо определенного вида смеси при проведении ДПП у пациентов

РЖ нет. При выборе конкретного продукта следует отдавать предпочтение формулам с оптимальным соотношением азота: небелковые килокалории, осмолярностью, наиболее близкой к физиологической, и индивидуально подобранными органи-

лептическими свойствами. Следует рекомендовать потребление пациентом не менее 200–250 мл смеси в сутки, а в раннем послеоперационном периоде ориентироваться не на целевой объем, а на признаки переносимости.

Участие авторов:

Потапов А.Л. – основная концепция работы, сбор и анализ научного материала, написание текста, подготовка рукописи.

Хороненко В.Э., Скоропад В.Ю. – анализ материала, научное редактирование.

Гамеева В.Э., Хайлова Ж.В. – сбор и анализ материала, техническое редактирование, подготовка рукописи.

Дорожкин А.В. – сбор материала, оформление списка литературы.

Authors contribution:

Potapov A.L. – the idea of the paper, gathering and analysis of the scientific data, writing, subediting of the manuscript.

Khoronenko V.E., Skoropad V.Yu – analysis of the scientific data, scientific editing.

Gameeva E.V., Khailova Zh.V. – gathering and analysis of the scientific data, technical subediting.

Dorozhkin A.D. – gathering of the scientific data, making the list of references.

Список литературы

1. Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Nishizaki M, Kaga-wa S, et al. Clinical Impact of Sarcopenia on Gastric Cancer. *Anticancer Res.* 2019 May;39(5):2241–2249. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13340>
2. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017 Jun;36(3):623–650. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>
3. Lee Y, Yu J, Doumouras AG, Li J, Hong D. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus standard recovery for elective gastric cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Oncol.* 2020 Mar;32:75–87. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.11.004>
4. Wang L-H, Zhu R-F, Gao C, Wang S-L, Shen L-Z. Application of enhanced recovery after gastric cancer surgery: An updated meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2018 Apr 14;24(14):1562–1578. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1562>
5. Потапов А.Л., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., Хайлова Ж.В., Бояркина А.В., Иванов С.А. и др. Дополнительное пероральное питание: прикладная классификация смесей и ключевые правила применения в онкологии. *Вопросы питания.* 2020;89(1):69–76. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10008>
6. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Ломи-дзе С.В., Мазурок В.А., Нехаев И.В. и др. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А.И.Салтанова.* 2018;3:5–21. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-5-21>
7. Kong S-H, Lee H-J, Na J-R, Kim WG, Han D-S, Park S-H, et al. Effect of perioperative oral nutritional supplementation in malnourished patients who undergo gastrectomy: A prospective randomized trial. *Surgery.* 2018 Dec;164(6):1263–1270. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.017>
8. Сергиенко А.Д., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., Рябов А.Б., Хомяков В.М. Влияние нутритивной терапии на показатели качества жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения. *Исследования и практика в медицине.* 2019;6(3):108–114. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-10>
9. Chen X, Yang K, Zhang X, Li K. Meta-analysis of preoperative oral nutritional supplements for patients with gastric cancer: East Asian experience. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Jul;74(7):991–1000. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0483-0>
10. Oh SE, Choi M-G, Seo J-M, An JY, Lee JH, Sohn TS, et al. Prognostic significance of perioperative nutritional parameters in

- patients with gastric cancer. *Clin Nutr.* 2019 Apr;38(2):870–876. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.015>
11. Yang Y, Gao P, Song Y, Sun J, Chen X, Zhao J, et al. The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Aug;42(8):1176–1182. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.05.029>
12. Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, et al. A decrease in the prognostic nutritional index is associated with a worse long-term outcome in gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Surg Today.* 2017 Aug;47(8):1018–1026. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1469-y>
13. Bozzetti F. Chemotherapy-Induced Sarcopenia. *Curr Treat Options Oncol.* 2020 Jan 30;21(1):7. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0691-9>
14. Liu X, Wang D, Zheng L, Mou T, Liu H, Li G. Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9(11):e112062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112062>
15. Willcutts KF, Chung MC, Erenberg CL, Finn KL, Schirmer BD, Byham-Gray LD. Early Oral Feeding as Compared with Traditional Timing of Oral Feeding After Upper Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2016 Jul;264(1):54–63. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001644>
16. Nakaseko Y, Ohdaira H, Yoshida M, Kitajima M, Suzuki Y. Clinical pathway after gastrectomy for gastric cancer: A case series of laparoscopic gastrectomy and early oral intake with "iEatTM." *Ann Med Surg (Lond).* 2018 Jul;31:20–24. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.03.023>
17. Shimizu N, Oki E, Tanizawa Y, Suzuki Y, Aikou S, Kunisaki C, et al. Effect of early oral feeding on length of hospital stay following gastrectomy for gastric cancer: a Japanese multicenter, randomized controlled trial. *Surg Today.* 2018 Sep;48(9):865–874. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1665-4>
18. Davis JL, Selby LV, Chou JF, Schattner M, Ilson DH, Capanu M, et al. Patterns and Predictors of Weight Loss After Gastrectomy for Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 May;23(5):1639–1645. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5065-3>
19. Kobayashi D, Ishigure K, Mochizuki Y, Nakayama H, Sakai M, Ito S, et al. Multi-institutional prospective feasibility study

to explore tolerability and efficacy of oral nutritional supplements for patients with gastric cancer undergoing gastrectomy (CCOG1301). *Gastric Cancer*. 2017 Jul;20(4):718–727. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0668-3>

20. Hatao F, Chen K-Y, Wu J-M, Wang M-Y, Aikou S, Onoyama H, et al. Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2017 Mar;402(2):203–211. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1527-8>

21. Meng Q, Tan S, Jiang Y, Han J, Xi Q, Zhuang Q, et al. Post-discharge oral nutritional supplements with dietary advice in patients at nutritional risk after surgery for gastric cancer: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2021 Jan;40(1):40–46. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.043>

22. Cheng Y, Zhang J, Zhang L, Wu J, Zhan Z. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2018 Jan 16;18(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0741-y>

23. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients.

Clin Nutr. 2017 Feb;36(1):11–48.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>

24. Ida S, Hiki N, Cho H, Sakamaki K, Ito S, Fujitani K, et al. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2017 Mar;104(4):377–383.

<https://doi.org/10.1002/bjs.10417>

25. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Pozzo C, Strippoli A, Bria E, et al. Effects of nutritional interventions on nutritional status in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Aug;38:28–42. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.05.007>

26. Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курыгин А.А. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине. СПб.: «Специальная литература», 1996, 330 с.

27. Lidoriki I, Schizas D, Mylonas KS, Fountzias M, Mastoraki A, Pikoulis E, et al. Oral Nutritional Supplementation Following Upper Gastrointestinal Cancer Surgery: A Prospective Analysis Exploring Potential Barriers to Compliance. *J Am Coll Nutr*. 2020 Oct;39(7):650–656.

<https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1723453>

References

1. Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Nishizaki M, Kagawa S, et al. Clinical Impact of Sarcopenia on Gastric Cancer. *Anticancer Res*. 2019 May;39(5):2241–2249. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13340>

2. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017 Jun;36(3):623–650. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>

3. Lee Y, Yu J, Doumouras AG, Li J, Hong D. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus standard recovery for elective gastric cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Oncol*. 2020 Mar;32:75–87. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.11.004>

4. Wang L-H, Zhu R-F, Gao C, Wang S-L, Shen L-Z. Application of enhanced recovery after gastric cancer surgery: An updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Apr 14;24(14):1562–1578. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1562>

5. Potapov AL, Khoronenko VE, Gameeva EV, Khailova ZhV, Boiarkina AV, Ivanov SA, et al. Oral nutrition supplements: applied classification of formulas and basic rules of their prescribing in oncology. *Problems of Nutrition*. 2020;89(1):69–76. (In Russian). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10008>

6. Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Lomidze SV, Mazurok VA, Nekhaev IV, et al. Perioperative nutritional support. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care*. 2018;3:5–21. (In Russian). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-5-21>

7. Kong S-H, Lee H-J, Na J-R, Kim WG, Han D-S, Park S-H, et al. Effect of perioperative oral nutritional supplementation in malnourished patients who undergo gastrectomy: A prospective randomized trial. *Surgery*. 2018 Dec;164(6):1263–1270. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.017>

8. Sergienko AD, Khoronenko VE, Gameeva EV, Ryabov AB., Khomyakov VM. The effect of nutritional therapy on quality of life indicators for patients with gastric cancer at the stage of surgical treatment. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(3):108–114. (In Russian).

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-10>

9. Chen X, Yang K, Zhang X, Li K. Meta-analysis of preoperative oral nutritional supplements for patients with gastric cancer: East Asian experience. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jul;74(7):991–1000. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0483-0>

10. Oh SE, Choi M-G, Seo J-M, An JY, Lee JH, Sohn TS, et al. Prognostic significance of perioperative nutritional parameters in patients with gastric cancer. *Clin Nutr*. 2019 Apr;38(2):870–876. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.015>

11. Yang Y, Gao P, Song Y, Sun J, Chen X, Zhao J, et al. The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Aug;42(8):1176–1182. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.05.029>

12. Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, et al. A decrease in the prognostic nutritional index is associated with a worse long-term outcome in gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Surg Today*. 2017 Aug;47(8):1018–1026. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1469-y>

13. Bozzetti F. Chemotherapy-Induced Sarcopenia. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Jan 30;21(1):7. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0691-9>

14. Liu X, Wang D, Zheng L, Mou T, Liu H, Li G. Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(11):e112062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112062>

15. Willcutts KF, Chung MC, Erenberg CL, Finn KL, Schirmer BD, Byham-Gray LD. Early Oral Feeding as Compared with Traditional Timing of Oral Feeding After Upper Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2016 Jul;264(1):54–63. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001644>

16. Nakaseko Y, Ohdaira H, Yoshida M, Kitajima M, Suzuki Y. Clinical pathway after gastrectomy for gastric cancer: A case series

of laparoscopic gastrectomy and early oral intake with "iEatTM." *Ann Med Surg (Lond)*. 2018 Jul;31:20–24. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.03.023>

17. Shimizu N, Oki E, Tanizawa Y, Suzuki Y, Aikou S, Kunisaki C, et al. Effect of early oral feeding on length of hospital stay following gastrectomy for gastric cancer: a Japanese multicenter, randomized controlled trial. *Surg Today*. 2018 Sep;48(9):865–874. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1665-4>

18. Davis JL, Selby LV, Chou JF, Schattner M, Ilson DH, Capanu M, et al. Patterns and Predictors of Weight Loss After Gastrectomy for Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016 May;23(5):1639–1645. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5065-3>

19. Kobayashi D, Ishiguro K, Mochizuki Y, Nakayama H, Sakai M, Ito S, et al. Multi-institutional prospective feasibility study to explore tolerability and efficacy of oral nutritional supplements for patients with gastric cancer undergoing gastrectomy (CCOG1301). *Gastric Cancer*. 2017 Jul;20(4):718–727. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0668-3>

20. Hatao F, Chen K-Y, Wu J-M, Wang M-Y, Aikou S, Onoyama H, et al. Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2017 Mar;402(2):203–211. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1527-8>

21. Meng Q, Tan S, Jiang Y, Han J, Xi Q, Zhuang Q, et al. Post-discharge oral nutritional supplements with dietary advice in patients at nutritional risk after surgery for gastric cancer: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2021 Jan;40(1):40–46. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.043>

22. Cheng Y, Zhang J, Zhang L, Wu J, Zhan Z. Enteral immuno-

nutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2018 Jan 16;18(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0741-y>

23. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>

24. Ida S, Hiki N, Cho H, Sakamaki K, Ito S, Fujitani K, et al. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2017 Mar;104(4):377–383. <https://doi.org/10.1002/bjs.10417>

25. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Pozzo C, Strippoli A, Bria E, et al. Effects of nutritional interventions on nutritional status in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Aug;38:28–42. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.05.007>

26. Kostyuchenko AL, Kostin ED, Kurygin AA. Enteral artificial nutrition in intensive medicine. Saint-Petersburg: "Special'naya literatura", 1996, 330 p. (In Russian).

27. Lidoriki I, Schizas D, Mylonas KS, Fountzakis M, Mastoraki A, Pikoulis E, et al. Oral Nutritional Supplementation Following Upper Gastrointestinal Cancer Surgery: A Prospective Analysis Exploring Potential Barriers to Compliance. *J Am Coll Nutr*. 2020 Oct;39(7):650–656. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1723453>

Информация об авторах:

Потапов Александр Леонидович* – д.м.н., заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>, SPIN: 9189-4126, AuthorID: 717996

Хороненко Виктория Эдуардовна – д.м.н., доцент, заведующая отделом анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8845-9913>, SPIN: 1971-6546, AuthorID: 467560

Гамеева Елена Владимировна – к.м.н., заместитель директора по лечебной работе МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-4338>, SPIN: 9423-7155, AuthorID: 294656, Scopus AuthorID: 6504612323, ResearcherID: AAD-3025-2020

Хайлова Жанна Владимировна – к.м.н., главный врач МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3258-0954>

Дорожкин Артем Дмитриевич – врач анестезиолог-реаниматолог МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-301X>, SPIN: 3189-4950, AuthorID: 1037700

Скоропад Виталий Юрьевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2136-1994>, SPIN: 2283-1111, AuthorID: 213297

Information about authors:

Aleksandr L. Potapov* – Dr. Sci. (Med.), head of the anesthesiology and resuscitation department, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A.F.Tsyb MRRC), Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>, SPIN: 9189-4126, AuthorID: 717996

Viktoriya E. Khoronenko – Dr. Sci. (Med.), associate lecturer, head of the anesthesiology and resuscitation department P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8845-9913>, SPIN: 1971-6546, AuthorID: 467560

Elena V. Gameeva – Cand. Sci. (Med.), deputy director for medical work P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-4338>, SPIN: 9423-7155, AuthorID: 294656, Scopus AuthorID: 6504612323, ResearcherID: AAD-3025-2020

Zhanna V. Khailova – Cand. Sci. (Med.), head physician A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A.F.Tsyb MRRC), Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3258-0954>

Artem D. Dorozhkin – anesthesiologist-resuscitator, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A.F.Tsyb MRRC), Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-301X>, SPIN: 3189-4950, AuthorID: 1037700

Vitaliy Yu. Skoropad – Dr. Sci. (Med.), senior researcher, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A.F.Tsyb MRRC), Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2136-1994>, SPIN: 2283-1111, AuthorID: 213297, Researcher ID: E-2200-2018



ЛЕЧЕНИЕ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТКИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Г.Е.Ройтберг^{1,2*}, Ж.В.Дорош¹, О.Ю.Аникеева²

1. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

2. ОАО «Медицина»,

125047, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10

Резюме

Рак молочной железы (РМЖ) остается одним из самых распространенных заболеваний женской части населения. По статистике РМЖ выявляется у каждой восьмой женщины. Приблизительно в 20–24% случаев от числа заболевших РМЖ диагностируется трижды негативный рак молочной железы. Для трижды негативного РМЖ характерно агрессивное клиническое течение, более высокая частота рецидивов и низкая общая выживаемость. По статистике медиана выживаемости женщин с метастатическим трижды негативным РМЖ составляет менее одного года. Мы демонстрируем успешный случай лечения женщины 60 лет, с диагнозом трижды негативный РМЖ справа, отечно-инфильтративная форма, St IIIC cT4bN3M0 на фоне метаболического синдрома. Противоопухолевое лечение длилось 1 год, и состояло из трех этапов: системная химиотерапия, хирургическое лечение (радикальная мастэктомия), адъювантная лучевая терапия. После проведенного лечения достигнута ремиссия. Пациентка жива, безрецидивный период – 3 года.

Заключение. Не смотря на тяжелую сопутствующую патологию у наблюдаемой пациентки, мы получили положительный результат многоступенчатой терапии, где цитотоксическая химиотерапия была базовым лечением для женщины с трижды негативным РМЖ.

Ключевые слова:

трижды негативный рак молочной железы, метаболический синдром, химиотерапия, радикальная мастэктомия, адъювантная лучевая терапия, метаболический синдром, сахарный диабет.

Для цитирования

Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Аникеева О.Ю. Лечение трижды негативного рака молочной железы у пациентки с метаболическим синдромом. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(1): 62–68. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-6>

Для корреспонденции

Ройтберг Григорий Ефимович – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», г. Москва, Российская Федерация, президент клиники ОАО «Медицина», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Адрес: 125047, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10

E-mail: jdorosh@medicina.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

SPIN: 1032-9122, AuthorID: 218525

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 18.09.2020, Рецензия (1) 19.01.2021, Рецензия (2) 20.01.2021, Принята к печати 10.03.2021

TREATMENT OF THRICE-NEGATIVE BREAST CANCER IN A PATIENT WITH METABOLIC SYNDROME

G.E.Roitberg^{1,2*}, J.V.Dorosh¹, O.Yu.Anikeeva²

1. N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),
1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation
2. "Medicina",
10 2nd Tverskaya-Yamskaya lane, Moscow 125047, Russian Federation

Abstract

Breast cancer (BC) remains one of the most common diseases of the female population. According to statistics, breast cancer is detected in every eighth woman. Approximately 20-24% of breast cancer patients are diagnosed with triple negative breast cancer. Triple-negative breast cancer is characterized by an aggressive clinical course, a higher relapse rate, and low overall survival. According to statistics, the median survival rate for women with metastatic triple-negative breast cancer is less than one year. We demonstrate a successful case of treatment of a 60-year-old woman diagnosed with triple negative breast cancer on the right, edematous-infiltrative form, St IIIC cT4bN3M0 on the background of metabolic syndrome. Antitumor treatment lasted 1 year and consisted of three stages: systemic chemotherapy, surgical treatment (radical mastectomy), and adjuvant radiation therapy. After the treatment, remission was achieved. The patient is alive and has a relapse-free period of 3 years.

Conclusion. Despite the severe concomitant pathology in the observed patient, we received a positive result of multi-stage therapy, where cytotoxic chemotherapy was the basic treatment for a woman with triple negative breast cancer.

Keywords:

triple negative breast cancer, metabolic syndrome, chemotherapy, radical mastectomy, adjuvant radiation therapy, metabolic syndrome, diabetes mellitus.

For citation

Roitberg G.E., Dorosh J.V., Anikeeva O.Yu. Treatment of thrice-negative breast cancer in a patient with metabolic syndrome. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(1): 62-68. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-6>

For correspondence

Grigory E. Roitberg – academician of Russian Academy of Science, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of therapy, general medical practice and nuclear medicine of the N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russian Federation, President of the clinic "Medicina", Moscow, Russian Federation.

Address: Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

Address: 10 2nd Tverskaya-Yamskaya lane, Moscow 125047, Russian Federation

E-mail: jdorosh@medicina.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

SPIN: 1032-9122, AuthorID: 218525

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 18.09.2020, Review (1) 19.01.2021, Review (2) 20.01.2021, Accepted 10.03.2021

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) остается одним из самых распространенных заболеваний женской части населения [1–4]. По статистике РМЖ выявляется у каждой восьмой женщины [5]. В Российской Федерации на его долю приходится 20,9% от общего числа впервые выявленных случаев злокачественных опухолей [6]. Приблизительно в 20–24% случаев от числа заболевших РМЖ диагностируется трижды негативный рак молочной железы [7, 8].

Актуальность исследований РМЖ и интерес к ним связаны не только с возросшим уровнем заболеваемости, но и с последующей высокой смертностью. Так, у женщин в возрасте до 40 лет РМЖ является основной причиной смертности [4, 7]. Медиана выживаемости женщин с метастатическим трижды негативным РМЖ составляет менее одного года [9].

Гетерогенность опухолей репродуктивной системы и РМЖ, в частности, хорошо известна и обычно диагностируется с использованием рутинных маркеров [10]. Клинически рак молочной железы обычно подразделяется на четыре подтипа в зависимости от наличия рецепторов к эстрогену, прогестерону, эпидермального фактора роста и индекса пролиферации (Ki-67) [11, 12]. Для трижды негативного РМЖ характерно отсутствие экспрессии к эстрогену, прогестерону, эпидермальному фактору роста [8, 13].

В последнее время появились сообщения, что ожирение так же является фактором риска развития РМЖ [14, 15]. Десятилетняя выживаемость при РМЖ у пациенток с ожирением значительно ниже по сравнению с женщинами с нормальным весом: относительный риск – 1,34 (доверительный интервал 95%; CI 1,09–1,65) и 2,1 (доверительный интервал 95%; CI 1,5–2,9) соответственно [15].

В популяционном исследовании ($n=1177$) женщин с ожирением, молодого возраста (< 45 лет) было выявлено, что такие пациентки имеют более

высокую вероятность возникновения опухолей молочной железы, подтвержденных гистологически и негативных по отношению к рецепторам эстрогена [16]. Существует мнение, что сахарный диабет является фактором риска возникновения эстроген-отрицательного РМЖ [17]. Таким образом, рост заболеваемости метаболического синдрома, сахарного диабета, ожирения может стимулировать увеличение количества пациенток с РМЖ [17].

Цель исследования: демонстрация редкого клинического случая лечения трижды негативного рака молочной железы у пациентки с метаболическим синдромом.

Клинический случай

Пациентка П., 60 лет находилась на лечении в клинике АО «Медицина» по поводу РМЖ.

Из анамнеза: в феврале 2016 году при ультразвуковом исследовании в правой молочной железе, в нижнем-наружном квадранте было выявлено образование 25x19 мм, неоднородной структуры с неровными контурами. Также в правой подмышечной и правой подключичной областях визуализировались конгломераты лимфатических узлов диаметром от 16 до 29 мм.

В медицинском учреждении по месту жительства пациентке П. была выполнена биопсия опухоли молочной железы. При гистологическом анализе биоптатов был выявлен инвазивный неспецифический рак молочной железы 3 степени злокачественности. Иммуногистохимический анализ опухоли показал отсутствие экспрессии к рецепторам эстрогена и прогестерона, экспрессию эпидермального фактора роста – слабое мембранное окрашивание более 10% опухолевых клеток (1+), пролиферативная активность опухоли (Ki-67) – 86%, цитокератин 5–40%, экспрессия к рецепторам андрогенов – 5 баллов, полиморфизма генов BRCA 1,2 не выявлено.

Anamnesis vitae был осложнен сопутствующей: стенозирующий атеросклероз сосудов головного

Таблица 1. Динамика показателей ИГХ у наблюдаемой пациентки
Table 1. Dynamics of IHC indicators in the observed patient

Фактор / Factor	До начала лечения / Before the treatment	После ХТ / After CT
Экспрессия к рецепторам эстрогенов / Estrogen receptor expression	отрицательная / negative	отрицательная / negative
Экспрессия к рецепторам прогестерона / Progesterone receptor expression	отрицательная / negative	отрицательная / negative
Экспрессия эпидермального фактора роста / Epidermal growth factor expression	«+»	отрицательная / negative
Коэкспрессия Ki- 67 / Co-expression Ki-67	86%	3%

мозга, хроническая церебро-васкулярная недостаточность 3 степени, остаточные явления перенесенного инсульта в правой гемисфере (2007 г.). Гипертоническая болезнь 3 степени, нормотензия. Сахарный диабет, инсулинозависимый (25 ЕД/сут).

Учитывая злокачественную природу опухоли молочной железы, пациентка П. нуждалась в специальном лечении. Однако, в диспансере по месту жительства из-за тяжелой сопутствующей патологии в проведении химиотерапии было в нем отказано в связи с высокими рисками развития осложнений.

Объективно: состояние пациентки средней тяжести. Кожные покровы бледные. ИМТ 29 кг/м². Левосторонний гемипарез с преобладанием снижения чувствительности в нижней конечности, гемидистония слева. Дыхание свободное, тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 82 в минуту, АД 130/80 мм рт ст.. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах.

Status localis. Правая молочная железа отечная. Кожные покровы гиперемированы. В правом нижнем-наружном квадранте пальпируется опухоль до 3,0 см в диаметре, плотной консистенции. В подмышечной области справа конгломерат л/узлов до 3,5 см в диаметре.

Пациентка дообследована в клинике АО «Медицина»: КТ грудной клетки, сцинтиграфия костей скелета, КТ брюшной полости (ПЭТ-КТ на этом этапе диагностики не выполнялось из-за высокого уровня глюкозы крови) – данных об отдаленных метастазах не получено.

На основании данных инструментального исследования пациентке П. был установлен клинический диагноз: трижды негативный рак правой молочной железы, отечно-инфильтративная форма, стадия IIIC cT4bN3M0.

Учитывая тяжелую сопутствующую патологию в клинике АО «Медицина» проведен консилиум в составе: онколог, эндокринолог, невролог, кардиолог. Было решено провести лечение в несколько этапов:

1. системная химиотерапия;
2. хирургическое лечение;
3. адъювантная лучевая терапия по стандартной программе.

В системную химиотерапию (ХТ) было включено 4 курса химиопрепаратов (1 раз в 3 недели) по схеме АС (доксорубин + циклофосфан). Далее – 12 еженедельных введений Паклитаксела 80 мг/м² + Карбоплатин 2 АУС. Курсы химиотерапии у пациентки П. проводились на фоне Дексаметазона 20 мг.

После завершения курса ХТ, через 7 месяцев пациентке было выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии справа. Гистологический диагноз: инвазивный рак неспецифического типа на границе нижне-медиального и нижне-латерального секторов молочной железы с лечебным патоморфозом 3-ей степени ткани опухоли. Метастазы в 2 из 7 регионарных лимфатических узлах 1-го и 2-го уровня с инфильтрацией их капсулы и окружающей жировой клетчатки с лечебным патоморфозом 2-й степени. В краях резекции опухолевого роста не выявлено. В остальных участках молочной железы – признаки пролиферативной мастопатии и фиброзного аденоза, липоматоз и синусного гистиоцитоза. Реактивная гиперплазия лимфоузлов. Заключение: pT2N1aMx, стадия IIB (по Lakhani S. R., 2012). Результаты ИГХ представлены в таблице 1. Молекулярно-генетический тип рака молочной железы определить нельзя ввиду выраженного лечебного патоморфоза.

При выполнении ПЭТ-КТ очагов с высокой метаболической активностью в мягких тканях грудной клетки зарегистрировано не было (рис. 1).

После хирургического лечения РМЖ, как было и запланировано, пациентке П. была выполнена адъювантная лучевая терапия по стандартной программе. На фоне лучевой терапии у больной послеоперационная рана заживала вторичным натяжением.

Так как в лечении РМЖ наметилась положительная динамика, пациентка перенесла лечение хо-

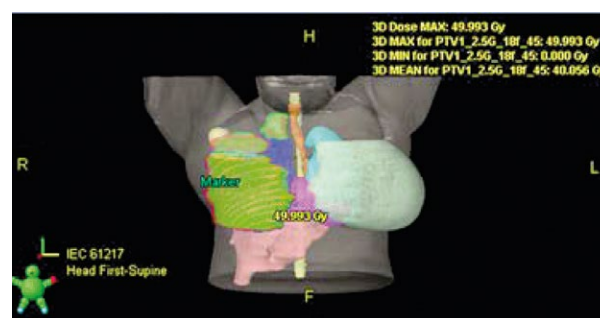
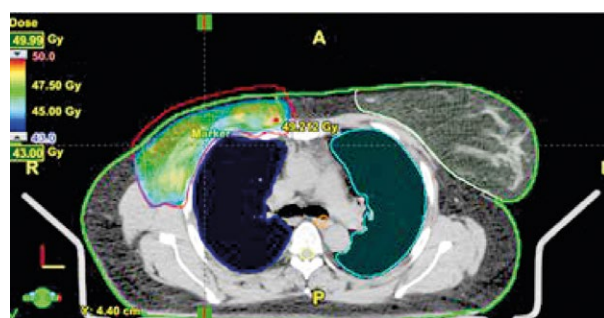


Рис. 1. ПЭТ-КТ с контрастированием 18F-фтордезоксиглюкозы после радикальной мастэктомии справа.

Fig. 1. PET-CT with contrast 18F-fluorodeoxyglucose after radical mastectomy on the right side.

рошо, то с целью профилактики рецидива опухоли в феврале 2017 года было решено провести цитостатическую терапию капецитабином (6 курсов).

В настоящее время пациентка жива, компенсирована по сопутствующей патологии, по данным контрольного обследования – РМЖ без прогрессирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Женщины с диабетом, особенно в менопаузальный период, подвержены более высокому риску развития РМЖ [17, 18]. Третьи отрицательный РМЖ представляет собой гетерогенную группу опухолей, для которых характерно агрессивное клиническое течение, более высокая частота рецидивов и низкая общая выживаемость в условиях метастазирования по сравнению с другими подтипами рака молочной железы [9]. Прогноз общей выживаемости у пациенток с третьи отрицательным РМЖ (отрицательный по экспрессии к рецепторам эстрогена, прогестерона и эпидермального фактора роста 2) на фоне метаболических нарушений и высокого ИМТ значительно ухудшается [19].

Как указывалось выше, метаболическое ожирение может быть самостоятельным фактором риска РМЖ [14, 15]. Однако, сам инсулин индуцирует активность ароматазы жировой ткани и выработку

эстрогена, а также непосредственно стимулирует рост и инвазию атипичных клеток молочной железы [20, 21]. Нельзя забывать о воспалении жировой ткани, часто возникающем при ожирении и сахарном диабете 2 типа, при котором активизируются макрофаги и вырабатываются провоспалительные цитокины и простагландин E2 [3, 20, 22]. Эти процессы также индуцируют повышенную экспрессию ароматазы. Исследования на животных моделях показали, что провоспалительные медиаторы и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 стимулируют пролиферацию и инвазию опухолевых клеток, и способствуют опухолевому ангиогенезу [21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основное понимание патогенеза третьи отрицательного рака молочной железы в течение последних нескольких лет привело к значительному прогрессу в разработке стратегии полихимиотерапии и комбинированных методов лечения. Не смотря на тяжелую сопутствующую патологию у наблюдаемой нами пациентки, мы получили положительный результат многоступенчатой терапии, где цитотоксическая химиотерапия была базовым лечением для женщины с третьи отрицательным раком молочной железы.

Участие авторов:

Ройтберг Г.Е. – дизайн исследования, научное редактирование.

Дорош Ж.В. – техническое редактирование, поиск библиографических источников.

Аникеева О.Ю. – написание текста, оформление таблицы и библиографии.

Authors contribution:

Roitberg G.E. – research design, scientific editing.

Dorosh J.V. – technical editing, looking for bibliography sources.

Anikeeva O.Yu. – text writing, table and bibliography arrangement.

Список литературы

- Lebert JM, Lester R, Powell E, Seal M, McCarthy J. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Curr Oncol*. 2018 Jun;25(Suppl 1):S142–S150. <https://doi.org/10.3747/co.25.3954>
- Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В. Скрининг и профилактика рака молочной железы в работе врача первичного звена. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;(1):57–61.
- Асташов В.В., Волкова М.С., Казаков О.В., Иванова Е.Б., Ларионов П.М., Чепик В.И. и др. Регионарное лимфатическое русло при экспериментальной индукции опухоли молочной железы в условиях профилактической фитотерапии. *Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие*. 2012;7(2):109–115.
- Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Снежко Т.А., Страхова Л.К., Абрамова Н.А., Кабанов С.Н. и др. Гормоноположительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клиниче-

ской практике. *Южно-российский онкологический журнал*. 2020;1(2):46–51.

<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>

- Jhan J-R, Andrechek ER. Triple-negative breast cancer and the potential for targeted therapy. *Pharmacogenomics*. 2017 Nov;18(17):1595–1609. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0117>
- Ходорович О.С., Снигирева Г.П., Чхиквадзе В.Д., Оксанчук Е.А., Меских Е.В., Новикова Е.И. BRCA-ассоциированный рак молочной железы. Случай из практики. *Трудный пациент*. 2016;14(10-11):46–49.

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429–4434.

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>

9. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015 Jan 1;121(1):8–16.
<https://doi.org/10.1002/cncr.28914>
10. Кит О.И., Попова Н.Н., Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Меньшенина А.П. и др. Развитие посткастрационного синдрома и корригирующее действие ксенона в экспоненциальном дозовом режиме у пациенток молодого возраста с онкопатологией репродуктивных органов. *Южно-российский онкологический журнал*. 2020;1(3):6–17.
<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>
11. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GJ, Horlings HM, Wesseling J, van de Vijver MJ. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Apr;150(3):547–557.
<https://doi.org/10.1007/s10549-015-3352-0>
12. Секундова М.А., Сдвижков А.М., Яковенко И.Ю. Трижды негативный рак молочной железы – особенности лечения. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2017;(4):13–18.
13. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1938–1948.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>
14. Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results Cancer Res*. 2011;188:125–139.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-10858-7_11
15. Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Body mass and mortality after breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Aug;14(8):2009–2014.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0106>
16. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer*. 2001 Aug 15;92(4):720–729.
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010815\)92:4<720::aid-cncr1375>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010815)92:4<720::aid-cncr1375>3.0.co;2-t)
17. Wolf I, Sadetzki S, Gluck I, Oberman B, Ben-David M, Pappa MZ, et al. Association between diabetes mellitus and adverse characteristics of breast cancer at presentation. *Eur J Cancer*. 2006 May;42(8):1077–1082.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.01.027>
18. Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Шархун О.О., Дорош Ж.В. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике. *Кардиология*. 2012;52(10):45–50.
19. Phipps AI, Malone KE, Porter PL, Daling JR, Li CI. Body size and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Aug;17(8):2078–2086.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0206>
20. Титов К.С., Казаков А.М., Барышникова М.А., Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Зарьянов Д.А. Некоторые молекулярные и иммунологические факторы прогноза трижды негативного рака молочной железы. *Онкогинекология*. 2019;4(32):26–34.
21. Rose DP, Gracheck PJ, Vona-Davis L. The Interactions of Obesity, Inflammation and Insulin Resistance in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2015 Oct 26;7(4):2147–2168.
<https://doi.org/10.3390/cancers7040883>
22. Barbarroja N, Lopez-Pedraza C, Garrido-Sanchez L, Mayas MD, Oliva-Olivera W, Bernal-Lopez MR, et al. Progression from high insulin resistance to type 2 diabetes does not entail additional visceral adipose tissue inflammation. *PLoS One*. 2012;7(10):e48155.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048155>
1. Lebert JM, Lester R, Powell E, Seal M, McCarthy J. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Curr Oncol*. 2018 Jun;25(Suppl 1):S142–S150.
<https://doi.org/10.3747/co.25.3954>
2. Roytberg GE, Kondratova NV. Screening and prophylaxis of breast cancer in primary care. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;1:57–61. (In Russian).
3. Astashov VV, Volkova MS, Kazakov OV, Ivanova EB, Larionov PM, Снепик VI, et al. Regional lymphatic bed in experimental induction of breast cancer in the conditions of preventive phytotherapy. A life without danger. *Health. Prevention. Longevity*. 2012;7(2):109–115. (In Russian).
4. Vladimirova LY, Storozhakova AE, Snezhko TA, Strakhova LK, Abramova NA, Kabanov SN, et al. Hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer: decision making in real clinical practice. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(2):46–51. (In Russian). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>
5. Jhan J-R, Andrechek ER. Triple-negative breast cancer and the potential for targeted therapy. *Pharmacogenomics*. 2017 Nov;18(17):1595–1609. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0117>
6. Hodorovich OS, Snigireva GP, Chkhikvadze VD, Oksanchuk EA, Meskih EV, Novikova EI. BRCA-associated breast cancer. A case from practice. *Difficult Patient*. 2016;14(10-11):46–49. (In Russian).
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
8. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429–4434.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>
9. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015 Jan 1;121(1):8–16.
<https://doi.org/10.1002/cncr.28914>
10. Kit OI, Popova NN, Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Moiseenko TI, Menshenina AP, et al. Development of postcastration syndrome and corrective effect of xenon in exponential dose regimen in young patients with gynecological cancers. *South*

Russian Journal of Cancer. 2020;1(3):6–17. (In Russian).

<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>

11. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GKJ, Horlings HM, Wesseling J, van de Vijver MJ. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Apr;150(3):547–557.

<https://doi.org/10.1007/s10549-015-3352-0>

12. Secundova MA, Sdvizhkov AM, Yakovenko IYu. Three times negative breast cancer – treatment features. *Palliative medicine and rehabilitation.* 2017;(4):13–18. (In Russian).

13. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010 Nov 11;363(20):1938–1948.

<https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>

14. Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results Cancer Res.* 2011;188:125–139.

https://doi.org/10.1007/978-3-642-10858-7_11

15. Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Body mass and mortality after breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Aug;14(8):2009–2014. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0106>

16. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer.* 2001 Aug 15;92(4):720–729.

[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010815\)92:4<720::aid-cncr1375>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010815)92:4<720::aid-cncr1375>3.0.co;2-t)

17. Wolf I, Sadetzki S, Gluck I, Oberman B, Ben-David M, Papa MZ, et al. Association between diabetes mellitus and adverse characteristics of breast cancer at presentation. *Eur J Cancer.* 2006 May;42(8):1077–1082.

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.01.027>

18. Roytberg GE, Ushakova TI, Sharhun OO, Dorosh JV. The Integrated Approach to Diagnostics of Metabolic Syndrome in Clinical Practice. *Cardiology.* 2012;52(10):45–50. (In Russian).

19. Phipps AI, Malone KE, Porter PL, Daling JR, Li CI. Body size and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Aug;17(8):2078–2086.

<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0206>

20. Titov KS, Kazakov AM, Baryshnikova MA, Ryabchikov DA, Chulkova SV, Zaryanov DA. Some Molecular and Immunologic Prognostic Factors of Triple Negative Breast Cancer. *Gynecological oncology.* 2019;4(32):26–34. (In Russian).

21. Rose DP, Gracheck PJ, Vona-Davis L. The Interactions of Obesity, Inflammation and Insulin Resistance in Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2015 Oct 26;7(4):2147–2168.

<https://doi.org/10.3390/cancers7040883>

22. Barbarroja N, Lopez-Pedraza C, Garrido-Sanchez L, Mayas MD, Oliva-Olivera W, Bernal-Lopez MR, et al. Progression from high insulin resistance to type 2 diabetes does not entail additional visceral adipose tissue inflammation. *PLoS One.* 2012;7(10):e48155.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048155>

Информация об авторах:

Ройтберг Григорий Ефимович* – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», г. Москва, Российская Федерация, президент клиники ОАО «Медицина», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>, SPIN: 1032-9122, AuthorID: 218525

Дорош Жанна Вадентиновна – к.м.н., доцент кафедры терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6078-9654>, SPIN: 3592-4274, AuthorID: 663889

Аникеева Ольга Юрьевна – д.м.н., главный врач онкоцентра клиники ОАО «Медицина», г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 7581-8769, AuthorID: 696308

Information about authors:

Grigory E. Roitberg* – academician of Russian Academy of Science, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of therapy, general medical practice and nuclear medicine of the N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russian Federation, President of the clinic “Medicina”, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>, SPIN: 1032-9122, AuthorID: 218525

Janna V. Dorosh – Cand. Sci. (Med.), associate lecturer, department of therapy, general medical practice and nuclear medicine N.I.Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6078-9654>, SPIN: 3592-4274, AuthorID: 663889

Olga Yu. Anikeeva – Dr. Sci. (Med.), chief of the oncological center of the clinic “Medicina”, Moscow, Russian Federation. SPIN: 7581-8769, AuthorID: 696308



КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФИЦИРОВАННОЙ КИСТЫ ПАРАУРЕТРАЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А.Костин^{1,2}, Л.В.Шаплыгин², Н.Г.Кульченко^{2*}, А.Мансур²

1. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
2. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Парауретральные кисты развиваются на месте парауретральных желез (железы Скина) и являются достаточно редкой патологией у женщин. Клиническое течение парауретральных кист чаще бессимптомное. Однако, при увеличении размеров кисты у женщин появляются жалобы на учащенное мочеиспускание, диспареунию, болезненные ощущения в области промежности. Персистирующая микрофлора способствует усугублению симптомов, вплоть до формирования абсцесса. До сих пор нет четкого алгоритма лечения воспаления парауретральной кисты. В этой статье мы представляем наблюдение женщины 29 лет с признаками инфицированной парауретральной кисты. Мы считаем, что назначение антимикробных препаратов женщинам с признаками скинита в сочетании с инфекцией нижних мочевыводящих путей необходимо с целью предоперационной подготовки. Хирургическое лечение инфицированной кисты парауретральной железы заключалось в вскрытие абсцесса, с последующей лазерной абляцией внутренней поверхности капсулы кисты. В послеоперационном периоде пациентка так же получала антимикробную терапию. Мы не выявили рецидива парауретральной кисты, наблюдая за пациенткой в течении 1 года.

Заключение. Комбинированное лечение (сочетание медикаментозного и хирургического лечения) инфицированной кисты парауретральной железы демонстрирует высокую эффективность.

Ключевые слова:

парауретральная киста, медикаментозное лечение, хирургическое лечение, антимикробная терапия, скинит, абсцесс.

Для цитирования

Костин А.А., Шаплыгин Л.В., Кульченко Н.Г., Мансур А. Комбинированное лечение инфицированной кисты парауретральной железы. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(1): 69–74. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-7>

Для корреспонденции

Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 17.01.2021, Рецензия (1) 20.01.2021, Рецензия (2) 31.01.2021, Принята к печати 10.03.2021

COMBINED TREATMENT OF AN INFECTED PARAURETHRAL CYST

A.A.Kostin^{1,2}, L.V.Shaplygin², N.G.Kulchenko^{2*}, A.Mansur²

1. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk 249036, Russian Federation
2. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract

Paraurethral cysts develop on the site of the paraurethral glands (Skin glands), and are a fairly rare pathology in women. The clinical course of paraurethral cysts is often asymptomatic. However, with an increase in the size of the cyst, women have complaints of frequent urination, dyspareunia, painful sensations in the perineum. Persistent microflora contributes to the aggravation of symptoms, up to the formation of an abscess. With inflammation of the paraurethral cyst, there is still no clear treatment algorithm. In this article, we present an observation of a 29-year-old woman with signs of an infected paraurethral cyst. We believe that the administration of antimicrobial drugs to women with signs of skinitis in combination with lower urinary tract infection is necessary for the purpose of preoperative preparation. Surgical treatment of an infected paraurethral cyst consisted of opening the abscess, followed by laser ablation of the inner surface of the cyst capsule. In the postoperative period, the patient also received antimicrobial therapy. We did not detect a recurrence of the paraurethral cyst, observing the patient for 1 year.

Conclusion. Combined treatment (a combination of medical and surgical treatment) of an infected paraurethral cyst demonstrates high efficiency.

Keywords:

paraurethral cyst, medical treatment, surgical treatment, antimicrobial therapy, skinitis, abscess.

For citation

Kostin A.A., Shaplygin L.V., Kulchenko N.G., Mansur A. Combined treatment of an infected paraurethral cyst. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(1): 69–74. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-7>

For correspondence

Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), urologist, senior lectures of the Departments of histology, cytology and embryology of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation.

Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 17.01.2021, Review (1) 20.01.2021, Review (2) 31.01.2021, Accepted 10.03.2021

ВВЕДЕНИЕ

Парауретральные кисты развиваются на месте парауретральных желез (железы Скина) и являются достаточно редкой урогенитальной патологией у женщин [1, 2]. Железы Скина были впервые описаны в середине 17 века и названы в честь шотландского гинеколога Александра Скина. Однако, до сих пор о железах Скина мало что известно, и заболевания, связанные с ними довольно скудно освещены в научной литературе. Обычно парауретральные железы расположены в каудальном отделе уретры, чаще – латеральнее от нее [3, 4].

Клиническое течение парауретральных кист чаще бессимптомное. Однако, при увеличении размеров этого доброкачественного кистозного образования пациентки начинают предъявлять жалобы на учащенное мочеиспускание, диспареунию, болезненные ощущения в области промежности [5]. В просвет парауретральной кисты может попадать патогенная микрофлора из урогенитального тракта женщины, что вызывает ее воспаление [1]. Персистирующая микрофлора способствует усугублению симптоматики: затрудненное и болезненное мочеиспускание, формирование хронических рецидивирующих заболеваний нижних мочевыводящих путей, вплоть до формирования абсцесса [6].

При воспалении парауретральной кисты нет четкого алгоритма лечения [7]. Часть авторов рекомендуют применять консервативную терапию [8]. Другие авторы придерживаются активной тактики – хирургическое лечение [2, 4, 9, 10]. У каждого метода есть свои достоинства и недостатки, однако в обоих случаях наблюдается определенный процент рецидивирования парауретральной кисты. Поэтому целью этой работы является оптимизация стратегии лечения инфицированной кисты парауретральной железы.

Клинический случай

Пациентка С., 29 лет, на протяжении 4 лет предъявляла жалобы на учащенное и болезненное мочеиспускание. По поводу выше указанных жалоб женщина обращалась за медицинской помощью по месту жительства и лечилась амбулаторно по поводу хронической рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей. Шесть месяцев назад пациентка С. стала обращать внимание на боль при половых контактах. В связи с чем была осмотрена гинекологом. При ПЦР диагностике мазка из цервикального канала была выявлена *Chlamydia trachomatis*. После проведенной антимикробной терапии (джозамицином) диспареуния была купирована, однако сохранился дискомфорт при мочеиспускании.

Месяц назад после переохлаждения у пациентки С. вновь появилась дизурия и боль при мочеиспускании, лейкоцитурия. После приема препаратов из группы фторхинолонов, дизурия не купировалась. У женщины появились гнойные выделения из уретры. В связи с чем решено было пациентку С. дообследовать.

Ультразвуковое исследование мы проводили на аппарате GE LOGIQ 5. При УЗИ трансабдоминальным доступом контуры мочевого пузыря были ровные, стенка его незначительно утолщена до 4 мм, дополнительные объемные образования не визуализировались. При УЗИ трансвагинальным доступом эхо-патологии не было выявлено: размеры органов малого таза были в пределах нормы, свободной жидкости не было, матка и яичники не увеличены, с нормальным кровотоком. При УЗИ трансперинеальным доступом в парауретральной клетчатке было выявлено округлое образование 20x25 мм с четким контуром. Стенка кистозного образования неравномерно утолщена до 3 мм, содержимое неоднородное. При цветовом доплеровском картировании кровотока в стенке кистозного образования отсутствовал, однако была зафиксирована гипертрофия сосудов окружающей парауретральной клетчатки. Таким образом, на основании ультразвукового исследования была выявлена парауретральная киста с признаками воспаления. Поэтому было решено выполнить МРТ малого таза, которое подтвердило наличие парауретральной кисты на границе нижней и средней трети уретры, с признаками абсцедирования.

Учитывая результаты инструментальных методов исследования пациентке С. был установлен клинический диагноз: парауретральная киста с признаками абсцедирования. Было решено выполнить хирургическое лечение в объеме вскрытия и санации абсцедирующей парауретральной кисты, с последующей лазерной абляцией стенки кисты. За четыре дня до хирургического вмешательства пациентке С. была назначена антимикробная терапия (доксциклина гидрохлорид 100 мг – 2 раза в день).

Операцию проводили под общим наркозом. Вначале в уретру был установлен катетер Фолея ch14. Далее выполняли разрез слизистой передней стенки влагалища длиной 4 см над парауретральной кистой. Затем послойно, тупым и острым путем, была выделена «крыша» абсцесса. В зоне наивысшей флюктуации, разрезом 2,5 см была вскрыта парауретральная киста. Гнойное содержимое кисты было эвакуировано путем аспирации (рис. 1). Провисающие края стенки кисты были иссечены острым путем. С целью снижения риска рецидива кисты парауретральной железы была выполнена

лазерная вапоризация внутренней поверхности стенки кистозного образования с помощью диодного лазерного аппарата «АЛОД 01» (Алком Медика, Россия). В рану был установлен латексный дренаж. На переднюю стенку влагалища были наложены два провизорных шва.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В послеоперационном периоде пациентке С. была продолжена антибактериальная терапия (доксциклина гидрохлорид 100 мг 2 раза в день) в течение 5 дней. Дренаж был удален на 2 сутки. После удаления уретрального катетера (на 3 сутки), эпизодов задержки мочеиспускания не было. Рана зажила вторичным натяжением.

При дальнейшем амбулаторном наблюдении пациентки С. в течение 12 месяцев признаков дизурии и рецидива парауретральной кисты обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие авторы указывают, что клинические симптомы парауретральной кисты часто протекают под маской других заболеваний (хронический цистит, уретрит, вульвит и т.д.), что затрудняет диагностику основного заболевания [1, 4]. Наличие у женщины рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей на протяжении 1 года и более является обоснованием для расширения диагностического поиска и тщательного обследования парауретральной области.

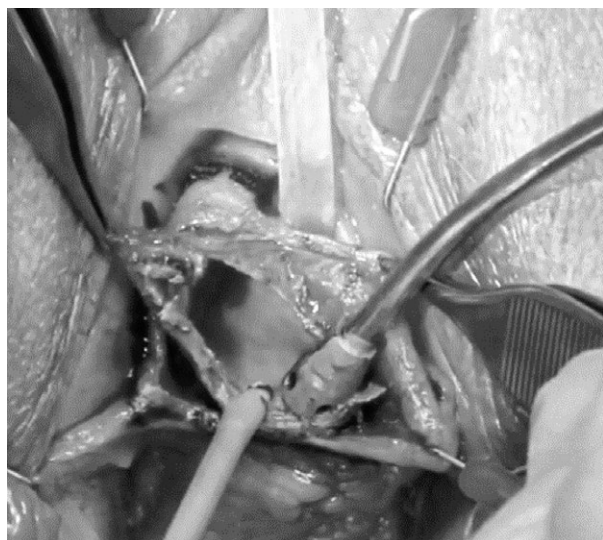


Рис. 1. Этап операции: после вскрытия парауретральной кисты выполняется санация ее полости.

Fig. 1. Stage of the operation: the cavity of the paraurethral cyst is sanitized after it's opening.

Заболевания, передающихся половым путем, являются провокацией для развития воспаления в парауретральных железах с последующей их кистозной трансформацией [8]. Причем, повторное инфицирование *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и т.д. приводит к воспалению уже самой парауретральной кисты и формированию персистенции [1].

Sekhar A. et al. считают, что при инфицировании парауретральной кисты лечение необходимо начинать с антибактериальной терапии [11]. Наблюдение Shah S. R. et al. показало, что 85,3% пациентов с признаками воспаления парауретральной кисты получали антимикробную терапию [12]. Немецкие исследователи наблюдали случай регресса парауретрального кистозного образования после проведения антимикробной терапии [13]. В большинстве случаев купирование симптомов парауретральной кисты не всегда достигается после одного курса медикаментозной терапии [6]. Многие авторы считают, что если симптомы нижних мочевых путей сохраняются, то необходим повторный курс антибактериальной терапии [1, 14]. Если нет ответа на антибиотики, то пациентам предлагается хирургическое лечение [1, 15].

Хирургическое лечение инфицированной кисты парауретральной железы может заключаться в [1]:

- пункции и аспирации содержимого,
- марсупиализации,
- экстирпации (иссечения).

По мнению канадских специалистов, простое дренирование инфицированной парауретральной кисты достаточно для купирования острого воспаления [9]. Однако, при такой тактике лечения наблюдаются частые рецидивы кист.

Марсупиализация является приемлемым вариантом хирургического лечения парауретральной кисты [9]. Однако, после марсупиализации также могут возникать рецидивы кист. Более того марсупиализация подразумевает ушивание полости парауретральной кисты, что является недопустимым в случае инфицирования кисты парауретральной железы.

Иссечение абсцесса парауретральной кисты (удаление кисты без вскрытия ее полости/абсцесса) может показаться на первый взгляд радикальным методом лечения. Однако, результаты исследования Shah S. R. et al. показали, что после хирургического лечения в виде иссечения абсцесса парауретральной кисты было зафиксировано 11,8% рецидивов [12].

В лечении инфицированной кисты парауретральной железы мы отдаем предпочтение вскрытию и широкому дренированию полости кисты. Для снижения риска рецидивирования кисты мы выполня-

ли лазерную вапоризацию внутренней стенки парауретральной кисты.

Мы считаем, что применение антимикробных препаратов у женщин с признаками скинита в сочетании с инфекцией мочевыводящих путей оправдано как в предоперационном периоде, так и в послеоперационном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины с рецидивирующей инфекцией нижних мочевыводящих путей более одного года ну-

ждаются в расширенном обследовании органов малого таза и парауретральной области.

При визуализации парауретральной кисты на фоне хронической инфекции мочевыводящих путей не рекомендуется длительное наблюдение за пациенткой. Таким женщинам показано хирургическое лечение в плановом порядке в объеме иссечения кисты, с целью снижения риска абсцедирования кисты.

Комбинированное лечение (сочетание медикаментозного и хирургического лечения) инфицированной кисты парауретральной железы является эффективным.

Участие авторов:

Костин А.А. – дизайн исследования.

Шаплыгин Л.В. – научное редактирование.

Кульченко Н.Г. – написание текста, техническое редактирование, поиск библиографических источников.

Мансур А. – концепция исследования, оформление библиографии.

Authors contribution:

Kostin A.A. – research design.

Shaplygin L.V. – scientific editing.

Kulchenko N.G. – writing the text, technical editing, searching for bibliographic sources.

Mansur A. – research concept, bibliography design.

Список литературы

1. Konecki T, Salagierski M, Sosnowski M. Treatment of paraurethral cysts in female patients – description of three cases. *Cent Eur J Urol*. 2009;62(2):111–113. Доступно по: http://ceju.online/baza/tmp/man/man_993/ceju_993.pdf
2. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Опыт лазерной абляции парауретральных кистозных образований уретры у женщин. *Лазерная медицина*. 2019;23(3):63.
3. Dwyer PL. Skene's gland revisited: function, dysfunction and the G spot. *Int Urogynecol J*. 2012 Feb;23(2):135–137. <https://doi.org/10.1007/s00192-011-1558-1>
4. Шаплыгин Л.В., Мансур А., Пашина Н.Р., Поспелова О.М., Выхристюк Ю.В. Лечение парауретральной кисты у женщины репродуктивного возраста. Клинический случай. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):36–38. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10058>
5. Dagur G, Warren K, Imhof R, Gonka J, Suh Y, Khan SA. Clinical implications of the forgotten Skene's glands: A review of current literature. *Polish Annals of Medicine*. 2016 Jun 1;23(2):182–190. <https://doi.org/10.1016/j.poamed.2016.02.007>
6. Miranda EP, Almeida DC, Ribeiro GP, Parente JM, Scafuri AG. Surgical treatment for recurrent refractory skenitis. *ScientificWorldJournal*. 2008 Jul 13;8:658–660. <https://doi.org/10.1100/tsw.2008.92>
7. Ройтберг Г.Е., Василенко М.Г. Основные подходы к организации эффективной деятельности многопрофильной частной клиники при оказании медицинской помощи пациентам с хроническим болевым синдромом. *Российский журнал боли*. 2018;(3(57)):71–77.
8. Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Евсеева М.М. Консерватив-

ное лечение пациентки с кистами парауретральных желез. *Акушерство и гинекология*. 2012;(2):93–95.

9. Kruger PF, Kung R, Hamidinia F, Rahmani R. Skene's gland duct cysts: The utility of vaginal/transperineal imaging in diagnosis and mapping for surgery. *South African Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016 Dec 12;22(2):62. <https://doi.org/10.7196/SAJOG.2016.v22i2.1063>

10. Мартов А.Г., Баранов А.В., Биктимиров Р.Г., Альпин Д.М., Биктимиров Т.Р. Применение лазерного излучения в урологии. *Лазерная медицина*. 2020;24(1):57–62. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2020-24-1-57-62>

11. Sekhar A, Eberhardt L, Lee KS. Imaging of the female urethra. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Dec;44(12):3950–3961. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02212-y>

12. Shah SR, Biggs GY, Rosenblum N, Nitti VW. Surgical management of Skene's gland abscess/infection: a contemporary series. *Int Urogynecol J*. 2012 Feb;23(2):159–164. <https://doi.org/10.1007/s00192-011-1488-y>

13. Liaci A-L, Boesmueller H, Huebner M, Brucker SY, Reisenauer C. Perivaginal benign masses: diagnosis and therapy in a series of 66 women. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Feb;295(2):367–374. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4234-3>

14. Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В., Смирнова Е.В. Требования международных стандартов качества к безопасности лекарственной терапии. *Менеджмент качества в медицине*. 2018;(2):75–79.

15. Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В. Роль врача общей практики в обеспечении преемственности между стационарным и поликлиническим звеном. *Справочник врача общей практики*. 2018;(5):20–25.

References

1. Konecki T, Salagierski M, Sosnowski M. Treatment of paraurethral cysts in female patients- description of three cases. *Cent Eur J Urol*. 2009;62(2):111–113. Available at: http://ceju.online/baza/tmp/man/man_993/ceju_993.pdf
2. Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Sokolov AV. Laser ablation of paraurethral cysts in the urethra in women. *Laser Medicine*. 2019;23(S3):63. (In Russian).
3. Dwyer PL. Skene's gland revisited: function, dysfunction and the G spot. *Int Urogynecol J*. 2012 Feb;23(2):135–137. <https://doi.org/10.1007/s00192-011-1558-1>
4. Shaplygin LV, Mansur A, Pashina NR, Pospelova OM, Vykhristyuk YuV. Treatment of a paraurethral cyst in a woman of reproductive age. Clinical case. Difficult patient. 2020;18(8-9):36–38. (In Russian). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10058>
5. Dagur G, Warren K, Imhof R, Gonka J, Suh Y, Khan SA. Clinical implications of the forgotten Skene's glands: A review of current literature. *Polish Annals of Medicine*. 2016 Jun 1;23(2):182–190. <https://doi.org/10.1016/j.poamed.2016.02.007>
6. Miranda EP, Almeida DC, Ribeiro GP, Parente JM, Scafuri AG. Surgical treatment for recurrent refractory skenitis. *Scientific World Journal*. 2008 Jul 13;8:658–660. <https://doi.org/10.1100/tsw.2008.92>
7. Roitberg GE, Vasilenko MG. Indicators of efficient commercial activities of a multidisciplinary clinic providing medical care to patients with chronic pain syndrome. *Russian Journal of Pain*. 2018;(3(57)):71–77. (In Russian).
8. Apolikhina IA, Teterina TA, Evseyeva MM. Medical treatment in a female patient with paraurethral cysts. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;(2):93–95. (In Russian).
9. Kruger PF, Kung R, Hamidinia F, Rahmani R. Skene's gland duct cysts: The utility of vaginal/transperineal imaging in diagnosis and mapping for surgery. *South African Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016 Dec 12;22(2):62. <https://doi.org/10.7196/SAJOG.2016.v22i2.1063>
10. Martov AG, Baranov AV, Biktimirov RG, Alpin DM, Biktimirov TR. Application of laser radiation in urology. *Laser Medicine*. 2020;24(1):57–62. (In Russian). <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2020-24-1-57-62>
11. Sekhar A, Eberhardt L, Lee KS. Imaging of the female urethra. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Dec;44(12):3950–3961. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02212-y>
12. Shah SR, Biggs GY, Rosenblum N, Nitti VW. Surgical management of Skene's gland abscess/infection: a contemporary series. *Int Urogynecol J*. 2012 Feb;23(2):159–164. <https://doi.org/10.1007/s00192-011-1488-y>
13. Liaci A-L, Boesmueller H, Huebner M, Brucker SY, Reisenauer C. Perivaginal benign masses: diagnosis and therapy in a series of 66 women. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Feb;295(2):367–374. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4234-3>
14. Roitberg GE, Kondratova NV, Smirnova EV. International standards requirements to medication safety. Quality management in medicine. 2018;(2):75–79. (In Russian).
15. Roitberg GE, Kondratova NV. The role of the gp in ensuring continuity between inpatient and outpatient units. *Handbook for the General Practitioner*. 2018;(5):20–25. (In Russian).

Информация об авторах:

Костин Андрей Александрович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, первый проректор–проректор по научной работе РУДН, заведующий кафедрой урологии с курсами онкоурологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Шаплыгин Леонид Васильевич – Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6488-7638>, SPIN: 6054-0934, AuthorID: 937059

Кульченко Нина Геннадьевна* – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Мансур Ахмад – врач-уролог, ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9880-5410>

Information about authors:

Andrey D. Kostin – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, first vice-rector–vice-rector for scientific work of the RUDN university, head of the urology department with courses of oncology, radiology and andrology of the faculty of Continuous Medical Education, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation, first deputy general director National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Leonid V. Shaplygin – honored physician of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), Professor of the urology and operative nephrology department with the course of oncology at the Institute of Medicine, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6488-7638>, SPIN: 6054-0934, AuthorID: 937059

Nina G. Kulchenko* – Cand. Sci. (Med.), urologist, senior lectures of the Departments of histology, cytology and embryology of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Ahmad Mansur – urologist, assistant of the urology and operative nephrology department with the course of oncology at the Institute of Medicine, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9880-5410>



ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ НАВИГАЦИОННЫХ СИСТЕМ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ С ПОЗИЦИИ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА

А.А.Курмангулов^{1*}, С.Д.Мазунина², Ю.С.Решетникова¹, Н.С.Брынза¹

1. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Российская Федерация, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54
2. ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 610027, Российская Федерация, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 112

Резюме

Обзор посвящен анализу возможностей обеспечения приемлемого уровня доступности восприятия навигационной информации различными категориями граждан с помощью современных навигационных систем в объектах здравоохранения. Навигационная система медицинского учреждения считается важнейшей частью системы визуализации и одним из базовых критериев качества пространства объектов здравоохранения при формировании новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, в рамках федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» национального проекта «Здравоохранение». С точки зрения управленческой концепции бережливого производства навигационная система медицинской организации должна быть нацелена на полное устранение либо сокращение лишних перемещений посетителей, а также других видов основных и дополнительных потерь. Накопленный опыт реализации проектов с внедрением концепции бережливого производства в амбулаторно-поликлинические медицинские учреждения РФ позволяет утверждать, что рационально спроектированная и размещенная навигационная система может быть эффективным инструментом метода визуализации в методологии бережливого производства. Конструктивно-технологические решения эффективной навигационной системы медицинской организации, внедряющей концепцию бережливого производства, должны учитывать возможности восприятия навигационной информации всеми группами населения, в том числе маломобильными группами населения: инвалидами, людьми с ограниченными возможностями здоровья, людьми с детскими колясками и т.п. Технические средства информирования, ориентирования и сигнализации для маломобильных групп населения представляют собой комплекс различных технических средств, обеспечивающих визуальное, тактильное, звуковое информирование, ориентирование в пространстве с указанием возможных направлений движения и мест получения услуг, способствующих обеспечению доступности, безопасности, информативности и комфортности объекта здравоохранения. Современные медицинские организации должны соответствовать требованиям обеспечения доступности и безопасности нахождения для инвалидов и других маломобильных групп населения за счёт реализации комплекса архитектурно-планировочных, инженерно-технических, эргономических, конструктивных и организационных мероприятий государственной программы «Доступная среда». Навигационная система может стать ключевым инструментом данных мероприятий.

Ключевые слова:

навигация, бережливое производство, доступность, доступная среда, инвалид, визуализация, новая модель медицинской организации, федеральный проект, национальный проект.

Для цитирования

Курмангулов А.А., Мазунина С.Д., Решетникова Ю.С., Брынза Н.С. Обеспечение доступности навигационных систем медицинских организаций для различных групп населения с позиции бережливого производства. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(1): 75-84.
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-8>

Для корреспонденции

Курмангулов Альберт Ахметович – к.м.н., руководитель учебного центра бережливых технологий в здравоохранении, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, Российская Федерация.
Адрес: 625023, Российская Федерация, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54
E-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>
SPIN: 1443-3497, AuthorID: 769148

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 12.07.2020, Рецензия (1) 26.10.2020, Рецензия (2) 15.12.2020, Принята к печати 10.03.2021

SUPPLY OF HOSPITALS' NAVIGATION SYSTEM ACCESSIBILITY FOR VARIOUS POPULATION GROUPS FROM THE PERSPECTIVE OF LEAN PRODUCTION

A.A.Kurmangulov^{1*}, S.D.Mazunina², Yu.S.Reshetnikova¹, N.S.Brynza¹

1. Tyumen State Medical University,
54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation
2. Kirov State Medical University,
112 Karl Marx str., Kirov, 610027, Russian Federation

Abstract

The review is devoted to the analysis of the capabilities of modern navigation systems of healthcare facilities to supply an acceptable level of accessibility to the perception of navigation information for various categories of citizens. The hospitals' navigation system is considered to be the most important part of the visualization system and one of the basic criteria for the quality of the space of health facilities when forming a new model of a medical organization providing primary health care in the framework of the federal project «Development of a primary health care system» of the national project «Healthcare». From the viewpoint of the management concept of lean production, the hospitals navigation system should be aimed at the complete elimination or reduction of unnecessary movements of visitors, as well as other types of basic and additional losses. The accumulated experience in implementing projects with the implementation of the concept of lean production in outpatient medical institutions of the Russian Federation suggests that a rationally designed and deployed navigation system can be an effective tool for visualization in a lean production methodology. Structural and technological solutions of an effective hospitals navigation system introducing the concept of lean production should take into account the possibility of perceiving navigation information by all population groups, including people with limited mobility: people with disabilities, people with disabilities, people with prams, etc. Technical means of informing, orienting and signaling for people with limited mobility is a complex of various technical means for providing visual, tactile, sound information, orientation in space. In addition, they indicate possible directions of movement and places of receipt of services that contribute to the accessibility, safety, information content and comfort of the healthcare facility. Modern hospitals must meet the requirements of ensuring accessibility and safety for people with disabilities and other people with limited mobility due to the implementation of a complex of architectural and planning, engineering, ergonomic, structural and organizational measures of the state program «Accessible Environment». The navigation system can be a key tool for these activities.

Keywords:

navigation, lean production, accessibility, accessible environment, disabled person, visualization, new model of medical organization, federal project, national project.

For citation

Kurmangulov A.A., Mazunina S.D., Reshetnikova Yu.S., Brynza N.S. Supply of hospitals' navigation system accessibility for various population groups from the perspective of lean production. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(1): 75-84. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-8>

For correspondence

Albert A. Kurmangulov – Cand. Sci. (Med.), the head of the training center for lean technologies in healthcare, associate professor of the department of public health and healthcare Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation.

Address: 54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation

E-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>

SPIN: 1443-3497, AuthorID: 769148

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 12.07.2020, Review (1) 26.10.2020, Review (2) 15.12.2020, Accepted 10.03.2021

ВВЕДЕНИЕ

Возможности визуализации активно используются в здравоохранении на разных уровнях организации медицинской помощи. Формирующаяся в настоящий момент нормативно-правовая база РФ в области внедрения концепции бережливого производства (БП) в систему здравоохранения должна учитывать исторически сложившиеся средства и способы зрительной передачи информации, а также уже имеющиеся регламентирующие документы в области визуализации процессов и предметов. В то же время концепция БП предлагает новые механизмы и способы визуализации в медицине – это, прежде всего, визуальное управление процессами через систему инфоцентров, информационные системы и цветовая кодировка [1, 2]. Особое место в ранге возможностей метода визуализации занимает разработка навигации по оптимальному передвижению пациента в медицинском учреждении.

Бурное развитие химической, строительной, обрабатывающей промышленности второй половины XX века привело к созданию принципиально новых материалов в индустрии производства навигационных систем [3]. Появление профессиональных компьютерных программ способствовало технологическому прорыву в проектировании сложных встраиваемых и самостоятельных навигационных элементов, а прототипирование и макетирование дизайнерских проектов дало возможность создавать уникальные индивидуальные конструкции [4]. Внедрение в проектирование навигационных систем этапов концептуальной проработки, 3d-моделирования и эскизирования существенно улучшили эстетические характеристики навигационных элементов [5].

В настоящее время навигационная система медицинского учреждения считается важнейшей частью системы визуализации и одним из базовых критериев качества пространства объектов здравоохранения в рамках новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь [6]. Благодаря навигационным элементам посетители медицинской организации (МО) могут ориентироваться среди помещений, правильно определять необходимый маршрут и перемещаться по выбранному пути движения в здании и по прилегающей территории МО без существенных отклонений и потерь времени [7].

Цель исследования: изучить возможности современных навигационных систем объектов здравоохранения по обеспечению приемлемого уровня доступности восприятия навигационной информации для различных категорий граждан с позиции бережливого производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании представлен анализ научно-исследовательских работ и существующей нормативно-правовой базы в области регулирования требований к доступности систем визуализации для различных категорий граждан в МО РФ, а также современных возможностей навигационных систем по обеспечению визуальной, тактильной и звуковой доступности. Проанализировано 78 отечественных и зарубежных публикаций, преимущественно представленных в базах данных Elibrary, Medline, Scopus, Pub Med и The Cochrane Library. Для проведения анализа нормативно-правового регулирования были использованы материалы информационно-правовых систем «Гарант», «Консультант Плюс», данные официального сайта Министерства здравоохранения РФ и интернет-портала правовой информации. Для контент-анализа статьи отобраны 30 публикаций и нормативно-правовых документов, в которых представлены возможности современных навигационных систем объектов здравоохранения по обеспечению их доступности. Методы исследования, использованные в процессе исследования: правовой, исторический, контент-анализ, описательно-аналитический.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С точки зрения концепции БП навигационная система МО нацелена на полное устранение либо сокращение лишних перемещений посетителей МО, а также других видов основных и дополнительных потерь. Накопленный опыт реализации проектов с внедрением концепции БП в МО позволяет констатировать, что навигационная система может быть эффективным инструментом визуализации [8]. В то же время стоит отметить, что навигационная система в целом и её отдельные элементы могут быть не только средством устранения потерь БП, но и источником этих потерь. Например, размещение в одной области пространства двух идентичных навигационных табличек – это яркий пример перепроизводства; навигационный стенд с большим объёмом нерелевантной информации – фактор, приводящий к ожиданию персонала МО и дополнительным действиям пациентов; неправильно расположенные указатели – те же самые лишние движения. Поэтому при создании новой и при совершенствовании существующей навигационной системы в медицинских учреждениях необходимо каждый навигационный элемент проверять на соответствие основным принципам БП.

Конструктивно-технологические решения эффективной навигационной системы МО, внедряющей концепцию БП, должны учитывать возможности восприятия навигационной информации всеми группами населения, в том числе маломобильными группами населения: инвалидами, людьми с ограниченными (временно или постоянно) возможностями здоровья, людьми с детскими колясками и т.п. [9].

К маломобильным группам населения относятся люди, испытывающие затруднения при самостоятельном передвижении, получении услуги, необходимой информации или при ориентировании в пространстве [10, 11]. Инвалид – лицо, которое имеет нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к ограничению жизнедеятельности и вызывающее необходимость его социальной защиты [12]. В нашей стране с 2011 года действует государственная программа «Доступная среда», предусматривающая создание правовых, экономических и институциональных условий, способствующих интеграции инвалидов в общество и повышению уровня их жизни [9].

Основные требования к доступности МО для маломобильных групп населения, в том числе инвалидов, и других групп населения с ограниченными возможностями передвижения представлены в Своде правил 59.13330.2016 «Доступность зданий и сооружений для маломобильных групп населения. Актуализированная редакция СНиП 35-01-2001» [13].

Технические средства информирования, ориентирования и сигнализации для маломобильных групп населения – это комплекс различных

технических средств, обеспечивающих визуальное, тактильное, звуковое информирование, ориентирование в пространстве и сигнализацию об опасности для всех категорий инвалидов и других маломобильных групп населения, с указанием возможных направлений движения и мест получения услуг, способствующих обеспечению доступности, безопасности, информативности и комфортности объекта. К доступному маршруту относятся помещения и места обслуживания, позволяющие беспрепятственно достичь конечной точки маршрута и воспользоваться услугой [13]. На входе (-ах) в любую МО для посетителей должны обеспечиваться визуальное, тактильное или звуковое информирование с указанием групп помещений (отделений), в которые можно попасть через данный вход (при наличии нескольких входов).

Следующие элементы здания МО, доступные для маломобильных групп населения, должны идентифицироваться с помощью технических средств информирования, ориентирования и сигнализации и, если это предусмотрено заданием на проектирование, обозначаться знаками доступности: стоянки (парковки) транспортных средств инвалидов; входы и выходы, доступные для маломобильных групп населения, если не все входы и выходы доступны; входы в общественные уборные для информирования инвалидов с нарушением зрения; зоны предоставления услуг для инвалидов; универсальные кабины уборных и блоки общественных уборных, если в них предусмотрена доступная кабина уборной; гардеробы, примерочные и раздевалные, если не все подобные помещения являются доступными; лифты и другие подъёмные устройства, доступные для инвалидов, если не все лифты доступны; пути эвакуации инвалидов; безопасные зоны; специаль-



Рис. 1. Тактильная плитка и мнемосхема при входе в здание (Красноярский край).

Fig. 1. Tactile tiles and mnemonic diagram at the entrance to the building (Krasnoyarsk Territory).

ные зоны отдыха и ожидания для маломобильных групп населения [13]. Для обеспечения эффективного ориентирования в пространстве всех групп населения в МО, внедряющей концепцию БП, должны быть предусмотрены различные тактильные, звуковые и визуальные конструкции.

К тактильным навигационным устройствам относятся информационный элемент с выпуклыми надписями и/или со шрифтом Брайля (специальный рельефно-точечный шрифт для лиц с полной потерей зрения (незрячих) и слабовидящих), тактильная наклейка, рельефный поэтажный план (мнемосхема), изменяемый по фактуре тип покрытия пола перед препятствиями и местом изменения направления движения (входами, подъёмами, лестницами, лифтами, поворотами коридоров и т.п.).

При входах в здания МО для инвалидов по зрению должна быть установлена информационная тактильная или тактильно-звуковая мнемосхема. Мнемосхема – это схема объекта или территории, выполненная выпуклыми деталями (очертания стен, дверных проёмов, лестниц и др.), которые можно прочесть на ощупь (тактильно). Надписи на мнемосхеме дублируются шрифтом Брайля. Мнемосхемы не рекомендуется загромождать излишней информацией. На тактильном плане помещения должна присутствовать отметка, где находится план и основные направления движения. Мнемосхема должна размещаться с правой стороны по ходу движения на удалении от 2 до 4 м от входа, не препятствуя основному потоку посетителей (рис. 1) [13].

На основных путях движения посетителей МО на любой поверхности пола должны обустроиваться направляющие тактильно-контрастные указатели шириной от 150 до 300 мм и высотой рифов 4,0 мм

(рис. 2). Кроме того, тактильные направляющие в виде наклеек могут быть на других поверхностях, например, на выступах мебели, стойках или поручнях лестничных маршей (рис. 3).

В качестве навигационных элементов МО могут использоваться различные акустические устройства: звуковые маяки при входах, пересечениях маршрутов (двери, лифты и т.п.); звуковые приглашения; навигационные радиотрансляции в лифтовых кабинках и во вспомогательных помещениях и т.п. В таких случаях звуковые устройства выступают в качестве «говорящих» знаков, передающих устно информацию идентификационного, указательного или справочного характера. К специальным акустическим устройствам могут относиться отдельные переносные (портативные) информационные системы для слабослышащих, предназначенные для передачи аудиоинформации лицам с нарушенной функцией слуха.

С психофизиологической точки зрения восприятие человеком окружающего мира возможно путём получения информации от пяти органов чувств (зрения, слуха, вкуса, обоняния, осязания) и вестибулярного аппарата (чувства равновесия и положения в пространстве, ускорения, ощущения веса) [14, 15]. Предметность, структурность, константность, избирательность и осмысленность восприятия у разных людей может существенно отличаться [16, 17]. В силу ряда индивидуальных особенностей чувствительности, адаптационных возможностей анализаторов, а также при их повреждениях, аномалиях развития доминирующая система восприятия внешнего мира у разных людей может быть различной. В то же время, многочисленными отечественными и зарубежными нейрофизиологическими исследованиями доказано, что зрительные анализаторы



Рис. 2. Тактильная плитка на основных путях движения посетителей (Ямало-Ненецкий автономный округ).

Fig. 2. Tactile tiles on the main paths of visitors (Yamalo-Nenets Autonomous Okrug).

обладают гораздо более высокой суммарной пропускной способностью нейронных импульсов, чем любые другие органы чувств [18, 19].

В то же время одной из наиболее актуальных для общественного здоровья становится проблема увеличения распространенности офтальмопатологии [20]. По мнению некоторых зарубежных экспертов, в 2025 году у 2,8 млрд. человек будут обнаружены различные проявления миопии и других схожих патологий фокусировки зрения [21]. В РФ, согласно данным эпидемиологических исследований, удельный вес отдельных нозологических форм заболеваний рефракции имеет сходные значения с другими странами. Так, Апрелев А. Е. с соавт. отмечает, что каждый 3–4-й взрослый житель России страдает миопией, и заболеваемость за последние 30 лет выросла в 1,7 раза (с 25 до 45%) [22]. По этой причине, особую значимость при создании новых и совершенствовании существующих навигационных систем в рамках реализации проекта по созданию Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, приобретает обеспечение максимальной доступности для чтения и восприятия текстовой информации в навигационных элементах.

Широкое распространение большого количества шрифтов привело к появлению отдельной науки – типографики, область интересов которой составляет изучение правил и норм оформления текстовой информации по оптимальному восприятию шрифта читателем [23]. В типографике навигационных систем для характеристики указанных свойств шрифта используется термин «распознаваемость» [24]. Распознаваемость, или читаемость – характеристика узнаваемости отдельных знаков текста среди прочих элементов за счёт оригинальности графических па-

раметров [25]. В количественном отношении распознаваемость наиболее часто выражается в дистанции восприятия – расстоянии, с которого возможно прочтение и считывание букв, цифр и символов.

Распознаваемость текстовой информации зависит от огромного количества факторов, таких как гарнитура шрифта, межстрочный интервал, цвет шрифта и фона, контраст шрифта, освещённость [26]. В уровне распознаваемости шрифта существенную роль играют индивидуальные особенности человека, прежде всего, острота зрения и светочувствительность зрительного анализатора. Но наиболее существенную роль в узнаваемости текстовой информации среди прочих элементов играет размер шрифта [27].

Как правило, буквы и знаки, располагающиеся в одной строке, имеют одинаковую размерную характеристику. Кегль – параметр шрифта, означающий высоту его литер в пунктах. В нашей стране пункт исчисляется по типометрической системе Дидо, в которой 1 пункт равен 0,376 мм. Кегль включает в себя высоту строчной буквы с самым длинным выносным элементом (верхний выносной элемент) и пробельное расстояние снизу неё (нижний выносной элемент). Очевидно, чем выше кегль шрифта, тем выше распознаваемость шрифта. Однако в условиях ограниченности размеров и функциональных полей навигационных элементов МО дизайнерам необходимо находить наиболее рациональные текстовые решения, позволяющие не терять различимость шрифта.

Оптимальные шрифтовые пропорции для навигационных элементов определяются и проверяются только в условиях МО. Тем не менее, в практике текстового дизайна для выбора необходимого кегля шрифта рассматривают три главных фактора: тип



Рис. 3. Тактильные наклейки на поручнях и направляющие на первой ступеньке лестницы (Удмуртская Республика).

Fig. 3. Tactile stickers on the handrails and guides on the first step of the stairs (Udmurt Republic).

указателя – например, большой справочный указатель в холле первого этажа или дверной указатель местоположения отдельного кабинета; уровень навигации – например, наружный навигационный элемент внешнего уровня или внутренняя настенная табличка; гарнитура шрифта – у разных шрифтов высота строчных и заглавных букв может существенно отличаться.

В Методическом пособии МЗ РФ «Эффективная система навигации медицинской организации» рекомендовано при использовании навигационного шрифта Health Alphabet для внешних указателей местоположения и направления с визуальной дистанции при нормальном зрении до 45 м высоту строчных букв устанавливать 90 мм, а для справочных указателей с визуальной дистанции при нормальном зрении до 7,5 м – 15 мм [7]. Согласно Стандарту организации амбулаторной помощи на территории Томской области минимальная высота букв терминов и обозначений на внутренних навигационных элементах должна составлять не менее 70 мм [28]. В Руководстве по стилю оформления в рамках реализации проекта «Бережливая поликлиника» МЗ Калининградской области указано, что внутренние указатели направления со шрифтом Globet должны быть кеглем 180 пунктов для подписей и кеглем размером 340 пунктов для цифр [29].

При разработке навигационных элементов дизайнерам и проектировщикам всегда приходится учитывать ограничения реальных размеров конструкций из-за существующих условий пространств

МО. По этой причине реализация принципа оптимального восприятия сообщаемой посетителю информации может быть через включение в руководства и бренд-буки по навигационным системам диаграмм/таблиц отношения расстояния считывания информации к высоте шрифта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одними из основных принципов концепции БП в системе здравоохранения являются ориентация на создание ценности и организация потока создания ценности для посетителя МО. Главная функция навигационной системы заключается в передаче человеку информации о правильном местоположении объектов навигации МО, об ориентировании человека в окружающем пространстве, а также об оптимальном маршруте. Интегральная функция навигационной системы для МО как объекта системы здравоохранения определяется эффективностью управления потоками посетителей. Современные МО должны соответствовать требованиям обеспечения доступности и безопасности нахождения для инвалидов и других маломобильных групп населения. Это достигается за счёт реализации комплекса архитектурно-планировочных, инженерно-технических, эргономических, конструктивных и организационных мероприятий. Навигационная система может стать ключевым инструментом данных мероприятий.

Участие авторов:

Курмангулов А.А. – концепция и дизайн статьи, написание текста, научное редактирование, проведение фотосъемки и подготовка иллюстраций.

Мазунина С.Д. – сбор, анализ и интерпретация данных, оформление библиографии.

Решетникова Ю.С. – обработка материала, написание текста, техническое редактирование.

Брынза Н.С. – научное редактирование, подготовка резюме на русском и английском языках, оформление библиографии.

Authors contribution:

Kurmangulov A.A. – the concept and design of the article, writing the text, scientific editing, taking photographs and preparing illustrations.

Mazunina S.D. – collection, analysis and interpretation of data, design of bibliography.

Reshetnikova Yu.S. – material processing, writing the text, technical editing.

Brynza N.S. – scientific editing, preparation of resumes in Russian and English, bibliography design.

Список литературы

1. Назипов Ф.Н. Современные инструменты и принципы бережливого производства. Вестник науки. 2020;2-1(22):180–186.
2. Давыдова Н.С. Бережливое производство: монография. Ижевск: изд-во Института экономики и управления ГОУ ВПО «УдГУ»; 2012.
3. Shin B.S., Mou X., Mou W., Wang H. Vision-based navigation of an unmanned surface vehicle with object detection and tracking abilities. Machine Vision and Applications. 2018;29(1):95–112. <https://doi.org/10.1007/s00138-017-0878-7>

4. Bygstad B., Ovreid E. Architectural alignment of process innovation and digital infrastructure in a high-tech hospital. European Journal of Information Systems. 2020:1–18.
5. Назайкин А. Наружная, внутренняя, транзитная реклама. М.: Литрес; 2019.
6. Вергазова Э., Белугина З. Критерии бережливости закрепят в положении о первичной медпомощи. Что изменится и как подготовиться. Здравоохранение. 2019;11:74–89.
7. Эффективная система навигации в медицинской организации: методическое пособие. Министерство здра-

воохранения Российской Федерации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Утверждено Т. В. Яковлевой, согласовано О. М. Драпкиной. М., 2019.

8. Курмангулов А.А., Брынза Н.С., Решетникова Ю.С., Княжева Н.Н. Навигационная система как критерий оценки качества пространства медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019;18(1):206–213.

9. Макарова М.Р., Шутов Д.В. Доступная среда в госпитальных условиях: нормативные аспекты, возможные пути реализации. Доктор.Ру. 2016;12–2(129):60–66.

10. Бабулин Д.И., Попандопуло В.И. Создание доступной среды для инвалидов и маломобильных групп населения в сфере физической культуры и спорта. Вестник науки и образования. 2019;1–1:55.

11. Николаева Р.В. Создание безбарьерной среды в городах для маломобильных групп населения. Вестник НЦБЖД. 2018;4:105–109.

12. Возмилкина Е.Н., Олейник Е.В. Система социальной поддержки семьи с ребёнком-инвалидом в России. Новая наука: Опыт, традиции, инновации. 2016;10–2:90–93.

13. Свод правил 59.13330.2016 «Доступность зданий и сооружений для маломобильных групп населения. Актуализированная редакция СНиП 35-01-2001». Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456033921>. Дата обращения: 25.06.2020.

14. Астафьев Н.В. Совершенствование двигательных навыков в стрельбе из пистолета с использованием методических приёмов направленного воздействия на сенсорные и моторные компоненты деятельности обучаемых. Вестник Тюменского института повышения квалификации сотрудников МВД России. 2017;2(9):122–127.

15. Климов А.В., Лифантьева А.А. Нарушение цветовосприятия: причины, диагностика, коррекция. NovalInfo.Ru. 2018;1(93):201–205.

16. Брумштейн Ю.М., Рамазанова Л.Ш., Молимонов Д.А., Тишкова А.С., Нежников Р.И. Методы и технические решения для оценки точности восприятия испытуемыми яркостно-цветовых характеристик объектов, объёмов и устойчивости их цветовой памяти. Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. 2019;2(46):215–233.

17. Трохова А.В. Когнитивное восприятие отдельных групп текстовых гарнитур. Наук. 2019;41:567–574.

18. Luo T, Jiang G, Yu M, Xu H, Gao W. Sparse recovery based reversible data hiding method using the human visual system.

Multimedia Tools and Applications. 2018 Aug 1;77(15):19027–19050. <https://doi.org/10.1007/s11042-017-5356-8>

19. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Багиров Р.Н., Фролова О.И., Брынза Н.С. Возможности визуализации в качестве бережливого метода в управлении медицинскими организациями. Медицинский вестник Юга России. 2019;10(1):6–12.

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-1-6-12>

20. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, и др. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017 Sep;5(9):e888–897.

[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30293-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30293-0)

21. Жабина У.В., Ефимов Д.В. Эпидемиология слабовидения и слепоты как медико-социальная проблема. Медицина и физическая культура: наука и практика. 2020;2(15):46–53.

22. Апрельев А.Е., Пашина Р.В., Караулова Е.С. Оценка распространённости миопии и качества жизни больных с миопией. Медицинский вестник Башкортостана. 2015;10(2):169–171.

23. Аверченко Е.В. Внедрение сведений о типографике в программы художественных школ. Наука и образование: новое время. Научно-методический журнал. 2017;2(3):136–139.

24. Бекишев М.А. Шрифт в системах визуальной навигации. Общество. Среда. Развитие. 2011;4(21):123–127.

25. Филиппова М.Г. Акцидентная типографика в контексте проектной среды. В сборнике: Графический дизайн: история и тенденции современного развития материалы Международной научно-практической конференции. 2016:289–296.

26. Якунин А.В., Бодрунова С.С. Минимализм как современная тенденция в дизайн-проектировании: функциональный подход или эстетический принцип? Culture and Civilization. 2016;4:14–24.

27. Равшанов Д.Ч. Характеристики полиграфических шрифтов. Точная наука. 2019;49:19–24.

28. Стандарт организации амбулаторной помощи на территории Томской области Департамент здравоохранения Томской области. 2018. Доступно по:

https://zdrav.tomsk.ru/storage/111621/Стандарт_АПП.pdf. Дата обращения: 25.06.2020.

29. Руководство по фирменному стилю оформления в рамках реализации проекта «Бережливая поликлиника» Министерства Здравоохранения Калининградской области. 2017. Доступно по: <https://www.infomed39.ru/upload/iblock/69a/69ac1d4f6da935d74a73394daf4ab496.pdf>. Дата обращения: 25.06.2020.

References

1. Nazipov FN. Modern tools and principles of lean manufacturing. Herald of science. 2020;2-1(22):180–186. (In Russian).
2. Davydova NS. Lean Manufacturing: Monograph. Izhevsk: publishing house of the Institute of Economics and Manage-

ment, State Educational Institution of Higher Professional Education “UdGU”; 2012. (In Russian).

3. Shin BS, Mou X, Mou W, Wang H. Vision-based navigation of an unmanned surface vehicle with object detection

and tracking abilities. *Machine Vision and Applications*. 2018;29(1):95–112.

4. Bygstad B, Ovrelied E. Architectural alignment of process innovation and digital infrastructure in a high-tech hospital. *European Journal of Information Systems*. 2020:1–18.

5. Nazaikin A. Outdoor, internal, transit advertising. M.: Litres; 2019. (In Russian).

6. Vergazova E, Belugina Z. Criteria of thriftiness will be fixed in the provision on primary medical care. What will change and how to prepare. *Healthcare*. 2019;11:74–89. (In Russian).

7. An effective navigation system in a medical organization: a toolkit. Ministry of Health of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Health of Russia. Approved by T.V.Yakovleva, agreed by O.M.Drapkina. M., 2019. (In Russian).

8. Kurmangulov AA, Brynza NS, Reshetnikova YuS, Knyazheva NN. The navigation system as a criterion for assessing the quality of the space of a medical organization providing primary health care. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(1):206–213. (In Russian).

9. Makarova MR, Shutov DV. Accessible environment in a hospital setting: regulatory aspects, possible ways of implementation. *Doctor.Ru*. 2016;12–2(129):60–66. (In Russian).

10. Baburin DI, Popandopulo VI. Creating an accessible environment for people with disabilities and people with limited mobility in the field of physical education and sports. *Bulletin of science and education*. 2019;1–1:55. (In Russian).

11. Nikolaeva RV. Creating a barrier-free environment in cities for people with limited mobility. *Bulletin of the National Central Railway Railway*. 2018;4:105–109. (In Russian).

12. Vozmilkina EN, Oleinik EV. The system of social support for families with a disabled child in Russia. *New science: Experience, traditions, innovations*. 2016;10–2:90–93. (In Russian).

13. Code of Practice 59.13330.2016 "Accessibility of buildings and structures for people with limited mobility. Updated edition of SNiP 35-01-2001". Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456033921>. Accessed 06.25.2020. (In Russian).

14. Astafiev NV. Improving motor skills in pistol shooting using methodological techniques of directing influence on the sensory and motor components of the students' activities. *Bulletin of the Tyumen Institute for Advanced Studies of the Ministry of Internal Affairs of Russia*. 2017;2(9):122–127. (In Russian).

15. Klimov AV, Lifantieva AA. Color perception disorder: causes, diagnosis, correction. *NovalInfo.Ru*. 2018;1(93):201–205. (In Russian).

16. Brumstein YuM, Ramazanova LSh, Molimonov DA, Tishkova AS, Nezhnikov RI. Methods and technical solutions for assessing the accuracy of perception by subjects of the brightness and color characteristics of objects, volumes and the

stability of their color memory. *Caspian Journal: Management and High Technologies*. 2019;2(46):215–233. (In Russian).

17. Trokhova AV. Cognitive perception of certain groups of text headsets. *Science*. 2019;41:567–574. (In Russian).

18. Luo T, Jiang G, Yu M, Gao W. Sparse recovery based reversible data hiding method using the human visual system. *Multimedia Tools and Applications*. 2018;77(15):19027–19050.

19. Kurmangulov AA, Reshetnikova YuS, Bagirov RN, Frolova OI, Brynza NS. Visualization capabilities as a lean method in managing medical organizations. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2019; 10 (1): 6–12. (In Russian). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-1-6-12>

20. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Sep;5(9):e888–897. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30293-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30293-0)

21. Zhabina UV, Efimov DV. Epidemiology of low vision and blindness as a medical and social problem. *Medicine and physical education: science and practice*. 2020;2(1(5)):46–53. (In Russian).

22. Aprelev AE, Pashinina RV, Karaulova ES. Assessment of the prevalence of myopia and quality of life in patients with myopia. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2015;10(2):169–171. (In Russian).

23. Averchenko EV. The introduction of typography in the programs of art schools. *Science and education: a new time. Scientific and methodological journal*. 2017;2(3):136–139. (In Russian).

24. Bekishev MA. Font in visual navigation systems. *Society. Wednesday. Development*. 2011;4(21):123–127. (In Russian).

25. Filippova MG. Occupational typography in the context of the design environment. In the collection: *Graphic Design: History and Trends of Modern Development, Materials of the International Scientific and Practical Conference*. 2016:289–296. (In Russian).

26. Yakunin AV, Bodrunova SS. Minimalism as a modern trend in design: a functional approach or an aesthetic principle? *Culture and Civilization*. 2016;4:14–24. (In Russian).

27. Ravshanov DCh. Characteristics of printing fonts. *Exact science*. 2019;49:19–24. (In Russian).

28. The standard of organization of outpatient care in the Tomsk region Department of Health of the Tomsk region. 2018. Available at: https://zdrav.tomsk.ru/storage/111621/Standard_APP.pdf. Accessed 06.25.2020. (In Russian).

29. Guidelines for corporate identity in the framework of the Lean Polyclinic project of the Ministry of Health of the Kaliningrad Region. 2017. Available at: <https://www.infomed39.ru/upload/iblock/69a/69ac1d4f6da935d74a73394daf4ab496.pdf>. Accessed 25.06.2020. (In Russian).

Информация об авторах:

Курмангулов Альберт Ахметович* – к.м.н., руководитель учебного центра бережливых технологий в здравоохранении, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>, SPIN: 1443-3497, AuthorID: 769148

Мазунина Светлана Диановна – к.м.н., директор учебно-методического центра по развитию бережливых технологий и здравоохранения («Фабрика процессов») ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Киров, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3197-6519>, SPIN: 7971-6020, AuthorID: 924314

Решетникова Юлия Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6726-7103>, SPIN: 1956-8632, AuthorID: 857968

Брынза Наталья Семеновна – д.м.н., заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5985-1780>, SPIN: 8404-2042, AuthorID: 792717

Information about authors:

Albert A. Kurmangulov* – Cand. Sci. (Med.), the head of the training center for lean technologies in healthcare, associate professor of the department of public health and healthcare Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>, SPIN: 1443-3497, AuthorID: 769148

Svetlana D. Mazunina – Cand. Sci. (Med.), director of educational and methodological center for the development of lean technologies and healthcare Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3197-6519>, SPIN: 7971-6020, AuthorID: 924314

Yuliya S. Reshetnikova – Cand. Sci. (Med.), associate professor of public health and public health Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6726-7103>, SPIN: 1956-8632, AuthorID: 857968

Natalya S. Brynza – Dr. Sci. (Med.), head of the department of public health and public health Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5985-1780>, SPIN: 8404-2042, AuthorID: 792717



ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ, СВЯЗАННАЯ С СОСТОЯНИЕМ ИХ ЗДОРОВЬЯ

В.В.Кузнецов¹, К.В.Косилов^{2*}, Е.Ю.Костина², Е.В.Карашук¹,
Е.К.Федорищева¹, О.А.Барабаш³

1. ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, Российская Федерация, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2
2. ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», 690091, Российская Федерация, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8
3. ФГАУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса», 690014, Российская Федерация, г. Владивосток, ул. Гоголя, д. 41

Резюме

Цель исследования. Изучить текущее состояние и динамику когнитивных процессов, уровень их корреляции с субъективным и объективным состоянием здоровья и наиболее значимыми средовыми факторами образовательного пространства у студентов медицинских направлений.

Материалы и методы. Исследование проводилось в течение года с 01.12.2018 по 01.12.2019 года в Дальневосточном федеральном университете и Тихоокеанском Государственном медицинском университете. Объем выборки – 394 респондента. Частота отклика – 91,9%. Состояние когнитивных функций определялось по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (МОКА-тест; MoCA, Montreal Cognitive Assessment). Самооценка студентами качества жизни проводилась с использованием «Краткая форма самооценки качества жизни, связанного со здоровьем MOS SF-36» (MOS SF – Medical Outcomes Study-Short Form). Для сбора информации по социально-экономическому, физиологическому, поведенческому статусу использовались специализированная анкета Поздеевой (2008) и стандартная медицинская документация.

Результаты. Суммарный показатель оценки когнитивных функций у студентов составил 26,1 балла, у студентов старших курсов он оказался несколько выше (26,8/25,5, $p \geq 0,05$). Было установлено, что в процессе обучения у студентов достоверно повышается уровень исполнительных функций (3,1/3,8, $p \leq 0,05$), внимания, концентрации и рабочей памяти (4,2/4,8, $p \leq 0,05$). При самооценке физического статуса среди студентов начальных курсов был получен средний балл 69,3, среди студентов старших курсов – 72,2 балла. Показатель психического здоровья у студентов начального периода обучения был оценен в 52 балла, у выпускников – в 62 балла ($p \leq 0,05$). Композитный показатель КЖСЗ у студентов 1–3 курсов, оказался равным 60 баллам, у старшекурсников – 67 баллам, ($p \leq 0,05$). У студентов всех возрастов был отмечен высокий процент заболеваемости хронической висцеральной патологией, индекс коморбидности оказался равным 0,6, число обращений за врачебной помощью у студентов 4–6 курсов оказалось достоверно ниже, чем у обучающихся начального периода (3,2/2,1, $p \leq 0,05$). Наиболее сильно суммарный показатель когнитивной функции студентов оказался связанным с физическими нагрузками ($r=0,85$, $p \leq 0,05$) и состоянием физического здоровья ($r=0,73$, $p \leq 0,05$).

Заключение. Когнитивные функции у студентов медицинских специальностей соответствуют нормальным значениям. Активность исполнительных функций, внимания, концентрации и рабочей памяти достоверно улучшаются в процессе обучения в медицинском университете. Студенты-медики высоко оценивают свое качество жизни, связанное со здоровьем, однако большинство из них имеют хронические соматические заболевания. Студенты старших курсов более высоко оценивают свой психологический статус за счет оптимизации эмоционального компонента. Суммарный индикатор когнитивной функции студентов взаимосвязан с частотой занятий физическими нагрузками, состоянием физического здоровья, качеством питания, самооценкой психического здоровья и психологического комфорта.

Ключевые слова:

когнитивные функции, психологический статус, физический статус, студенты медицинских специальностей, самооценка здоровья, качество жизни, медицинское образование.

Для цитирования

Кузнецов В.В., Косилов К.В., Костина Е.Ю., Карашук Е.В., Федорищева Е.К., Барабаш О.А. Оценка когнитивных функций студентов медицинских университетов в процессе обучения, связанная с состоянием их здоровья. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(1): 85–96.
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-9>

Для корреспонденции

Косилов Кирилл Владимирович – д.м.н., профессор, департамент социальных наук школы искусств и гуманитарных наук ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Российская Федерация.
Адрес: 690091, Российская Федерация, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8.
E-mail: oton2000@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9747-3100>
SPIN: 4976-1406, AuthorID: 746147
Scopus AuthorID: 6507444123, ResearcherID: X-3541-2018

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 19.10.2020, Рецензия (1) 17.12.2020, Рецензия (2) 19.12.2020, Принята к печати 10.03.2021

COGNITIVE STATE AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE FOR MEDICAL STUDENTS

V.V.Kuznetsov¹, K.V.Kosilov^{2*}, E.Yu.Kostina², E.V.Karashchuk¹, E.K.Fedorishcheva¹, O.A.Barabash³

1. Pacific State Medical University,
2 Ostryakova ave., Vladivostok 690002, Russian Federation
2. Far Eastern Federal University,
8 Sukhanova str., Vladivostok 690091, Russian Federation
3. Vladivostok State University of Economics and Service,
41 Gogol str., Vladivostok, 690014, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To study the comparative state and variability of cognitive capabilities, the degree of their correlation with the subjective and objective state of health among students of a medical university.

Materials and methods. The study was carried out during the year from 01.12.2018 to 01.12.2019 at the Far Eastern Federal University and the Pacific State Medical University. The sample size is 394 respondents. The response rate is 91.9%. The state of co-cognitive functions was determined according to the Montreal scale for assessing cognitive functions (IOC-test; MoCA, Montreal Cognitive Assessment). For the self-assessment of the quality of life, the “Brief form of self-assessment of the quality of life related to health MOS SF-36” (MOS SF – Medical Outcomes Study-Short Form) was used. To collect information on social, economic, physiological, behavioral status, a specialized questionnaire Pozdeeva (2008) and standard medical documentation were used.

Results. The total indicator of the assessment of cognitive functions in students was 26.1 points, in senior students it was slightly higher (26.8/25.5, $p \geq 0.05$). It was found that in the learning process, students significantly increase the level of executive functions (3.1/3.8, $p \leq 0.05$), attention, concentration and working memory (4.2/4.8, $p \leq 0.05$). The final assessment of physical health among primary students was 69 points, for senior students – 72 points. The indicator of mental health among students of the initial period of study was estimated at 52 points, among graduates – at 62 points ($p \leq 0.05$). The composite indicator of the quality of life associated with health was equal to 60 points for 1–3 year students, 67 points for 4–6 year students, ($p \leq 0.05$). The students of both age cohorts had a high incidence of chronic somatic pathology, the comorbidity index was 0.6, however, the number of visits to the doctor among senior students was significantly lower, in junior years (3.2/2.1, $p \leq 0.05$). The total indicator of the students' cognitive function was most strongly associated with physical activity ($r = 0.85$, $p \leq 0.05$) and the state of physical health ($r = 0.73$, $p \leq 0.05$).

Conclusions. Cognitive functions in medical students correspond to normal values. The activity of executive functions, attention, concentration and working memory significantly improves in the process of studying at a medical university. Medical students value their health-related quality of life highly, but most of them have chronic medical conditions. Senior students assess their psychological status more highly by optimizing the emotional component. The total indicator of the cognitive function of students is interrelated with the frequency of physical activity, the state of physical health, quality of nutrition, self-assessment of mental health and psychological comfort.

Keywords:

cognitive functions, psychological status, physical status, medical students, self-assessment of health, quality of life, medical education.

For citation

Kuznetsov V.V., Kosilov K.V., Kostina E.Yu., Karashchuk E.V., Fedorishcheva E.K., Barabash O.A. Cognitive status and health-related quality of life for medical students. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(1): 85–96. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-9>

For correspondence

Kirill V. Kosilov – Dr. Sci. (Med.), professor, at the department of social sciences, school of arts and humanities Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation.

Address: 8 Sukhanova str., Vladivostok 690091, Russian Federation

E-mail: oton2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9747-3100>

SPIN: 4976-1406, AuthorID: 746147

Scopus AuthorID: 6507444123

ResearcherID: X-3541-2018

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 19.10.2020, Review (1) 17.12.2020, Review (2) 19.12.2020, Accepted 10.03.2021

ВВЕДЕНИЕ

Сложно оспорить тезис о том, что компетентность врачебных кадров является одним из ключевых факторов эффективности системы здравоохранения в целом. Без специалистов высокого уровня любое диагностическое, лечебное, реабилитационное медицинское оборудование, любые действенные лекарственные препараты и методы терапии сами по себе не избавят ни одного пациента от болезни и страданий. Формирование же профессиональных кадров системы здравоохранения происходит в образовательном пространстве медицинского ВУЗа, имеющего значительные отличия от технического или гуманитарного, и может быть взаимосвязано с большими интеллектуальными и эмоциональными нагрузками, напряжением интеллектуальной сферы, что, в свою очередь отражается на состоянии когнитивных возможностей студента, включая кратковременную и долговременную память, внимание, концентрацию, исполнительные функции, способность к абстрактному мышлению. С одной стороны, возраст обучающихся, подразумевает наличие выраженных адаптационных возможностей, эффективных приспособительных реакций, стрессоустойчивости. С другой – необходимость формирования логических и аналитических способностей, запоминания значительных объемов информации, утомительного многочасового пребывания в специализированных аудиториях с лабораторным и диагностическим оборудованием, препаратами, муляжами, симуляторами, часто предполагает избыточные нагрузки на когнитивную сферу, особенно если образовательный процесс сопряжен с неудобным расписанием занятий, отсутствием полноценных перерывов для отдыха и восстановления сил, полноценного питания [1–3]. Ситуация осложняется высоким уровнем заболеваемости хронической висцеральной патологией среди студенческой молодежи в целом, и студентов медицинских направлений в частности. От 45 до 65% студентов разных специальностей страдают тем или иным соматическим заболеванием, нередки и случаи наличия у студента нескольких заболеваний [4, 5]. Принято считать, что подобное положение связано с множеством социально-экономических, экологических, алиментарных, организационно-технических и прочих факторов [6, 7]. В тоже время самооценка состояния физического и психологического здоровья студентами как правило оказывается завышенной. В текущей периодической научной литературе высказываются предположения, что это может быть связано как с упомянутыми выше адаптационными возможностями, физиологическими резервами мо-

лодого организма, так и с большим объемом получаемой и осмысливаемой информации, высокой интенсивностью интеллектуальной и физической жизнедеятельности [8–10]. На фоне избыточного информационного потока студент игнорирует, подавляет тревожные симптомы, а неприятные ощущения, сигнализирующие о начале патологического процесса, вытесняются на периферию сознания, их значимость в иерархии ценностных приоритетов становится минимальной. Имеет значение и отсутствие привычки к самоанализу, рефлексии, характерное для большинства молодых людей [11, 12]. Между тем, неверная самооценка своего состояния может инициировать деструктивное поведение студента по отношению к своему здоровью, формированию разрушительных поведенческих стратегий в целом и приводить, в конечном счете, к снижению результативности познавательных процессов. Тем не менее, во многих работах современных авторов, изучающих факторы эффективности образовательного пространства, приводятся данные о взаимосвязи ряда ключевых параметров самооценки физического и психологического статуса с объективным состоянием здоровья [13–15]. В тоже время лишь в небольшом числе работ описываются результаты попыток изучения динамики когнитивного статуса студентов медицинских направлений в процессе обучения, и практически отсутствует информация о возможной взаимосвязи уровня познавательной активности студентов с самооценкой и объективным состоянием здоровья, основными социально-экономическими и прочими средовыми факторами [16–18]. Между тем, очевидно, что подобные данные могли бы улучшить понимание процессов формирования у студентов медицинских направлений профессиональных навыков и умений, и способствовать выработке рекомендаций по повышению их эффективности [19–21].

Исходя из этих представлений, нами была сформулирована цель настоящего исследования: изучить состояние и динамику когнитивных процессов у студентов-медиков и уровень их взаимосвязи с субъективным и объективным состоянием здоровья, а также наиболее значимыми средовыми факторами образовательного пространства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рандомизированное исследование с равным гендерным представителем было проведено в течение года с декабря 2018 года по декабрь 2019 года в учебных подразделениях Дальневосточного федерального университета (ДВФУ) и Тихоокеанского Государственного медицинского универси-

тета (ТГМУ). Объем выборки составил 394 студента, из них 183 обучались на начальных курсах (средний возраст составил 19,4 лет), 179 – на старших (22,1 года). Частота отклика на запросы – 92%. Критериями исключения из выборки на этапе рандомизации был академический отпуск, острое заболевание на момент исследования, отказ респондента.

Состояние когнитивных функций изучалось с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МОКа-тест; MoCA – Montreal Cognitive Assessment). В настоящее время данная шкала рекомендуется большинством экспертов в области когнитивной сферы для эффективной оценки концентрации, внимания, всех видов памяти, исполнительных функций, зрительно-конструктивных навыков, языковых возможностей, абстрактного мышления, ориентации и счета. Наибольшее число баллов, которое может набрать респондент – 30, число баллов 26 и выше считается нормативным значением. Шкала валидизирована на русском языке, ее чувствительность существенно выше ближайших аналогов (в частности, шкалы мини-Ког), имеет минимальную вероятность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов и активно используется как отечественными, так и зарубежными исследователями при верификации функциональных возможностей и ограничений в когнитивной сфере в том числе у студентов [22–24]. МОКа-тест предусматривает оценку кратковременной памяти и вспоминания; внимания, концентрации, рабочей памяти; языковых функций и ориентации в диапазоне значений от 0 до 5 баллов, пространственно-зрительных способностей и исполнительных функций в диапазоне от 0 до 4 баллов, и абстрактного мышления в диапазоне от 0 до 2 баллов.

Изучение качества жизни проводилось по вопросу «Краткая форма самооценки качества жизни, связанного со здоровьем MOS SF-36» (MOS SF – Medical Outcomes Study-Short Form) [12, 14]. Данный инструмент также валидизирован в России и использовался ранее при подобных или близких исследованиях. В домен Физическое здоровье (ФЗ) входят блоки вопросов о физическом и ролевом функционировании (ФФ, РФ), телесной (соматической) боли (СБ), общем текущем самочувствии (ОС); в домен Психическое здоровье – жизнестойкость (ЖС), социальное функционирование (СФ), эмоциональный статус (ЭС), психологической комфорт (ПК). Каждый подобный перечень вопросов согласно рекомендациям авторов был оценен в диапазоне от 0 до 100 баллов и интерпретировался отдельно, число баллов, соответствующих нормативным значениям – от 50 и выше.

Объективное состояние здоровья верифицировалось по урону заболеваемости [4, 6, 25]. Информационной базой служила стандартная медицинская документация: карты амбулаторного пациента (Форма 025/у); журналы регистрации приема пациентов (Форма 001–1/у); контрольные карты диспансерного учета (Форма 062/у). Индекс коморбидности/заболеваемости определялся по специальной таблице рангов хронических заболеваний Чарлсона. Перед работой с источниками от каждого респондента было получено письменное информированное согласие. Специальный вопросник статуса студента медицинского университета (Поздеева, 2008; дополнения авторов, 2019) использовался при сборе информации о социально-экономическом, финансовом, демографическом статусе студентов, а также о его поведенческих практиках, самооценке качества и комфорта социально-бытовой сферы, образовательного пространства университета. Каждый пункт вопросника оценивался студентами в диапазоне от 0 (минимальное значение) до 5 баллов.

Объем необходимой для корректной статистической оценки выборочной совокупности рассчитывался с учетом распределения значений подобных параметров в ранее сделанных замерах. При сравнении средних значений показателей доверительная вероятность 95% и доверительный интервал $\pm 5\%$ считались достаточными; в процессе статистического анализа собранного материала был применен двусторонний анализ дисперсии (ANOVA). Линейная регрессия проводилась для калибровки зависимости суммарного показателя когнитивной функции от внешних средовых факторов влияния. Уровень корреляции взвешенных переменных определялся с использованием коэффициента Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в 27 случаях (7%) данные не были собраны в полном объеме: 16 человек не стали отвечать на вопрос об уровне личного дохода, еще 5 отказались ответить на вопрос о вредных привычках, в 6 анкетах были допущены технические ошибки и помарки – такие ответы были исключены из общего информационного массива. Проведенный тест-анализ Вальда подтвердил, что отсутствующие параметры не являются статистически значимыми.

В таблице 1 представлены результаты оценки состояния когнитивных функций студентов медицинских специальностей. У подавляющего большинства студентов обоих возрастных горизонтов языковые и ориентационные функции сохраняются на высоком

уровне и соответствуют нормативам (средние значения 4,7, 4,4 балла соответственно). На приемлемом, но несколько более низком уровне, были оценены показатели кратковременной памяти (4,2 балла). Значения этих показателей достоверно не отличались у студентов начальных и выпускных курсов.

В то же время показатель внимания, концентрации и рабочей памяти у старшекурсников оказался достоверно выше, чем у студентов младших курсов (4,8 против 4,2, $p \leq 0,05$, среднее значение 4,5 балла). Это же касалось и оценки исполнительных функций студентов: у старшекурсников она достоверно возросла и составила 3,8 балла против 3,1 у студентов младших курсов ($p \leq 0,05$). Напротив, пространственно-зрительные способности у старшекурсников несколько снизились, однако отличия оказались недостоверными. Наконец, способности к абстрактному мышлению оказались относительно высокими у студентов в обеих возрастных стратах. Суммарный показатель оценки когнитивных функций у студентов составил 26,1 балла, причем у старшекурсников, согласно полученным данным, он был несколько выше (26,8/25,5, $p \geq 0,05$).

На рисунке 1 представлены результаты исследования психического и физического статуса студентов медицинских направлений всех периодов обучения по вопроснику MOS SF-36v2.

При определении уровня физического здоровья респонденты из обеих возрастных страт оценивали

свое физическое функционирование и общее самочувствие в диапазоне 61–66 баллов, что несколько превышает нормативные значения, и, фактически, отрицали наличие соматической боли как сколько-либо значимой проблемы (90–92 балла). В то же время старшие студенты давали достоверно более высокую оценку уровня ролевого функционирования (71 против 55 баллов, $p \leq 0,05$). Определение психического статуса также дало возможность говорить о достоверно более высокой самооценке социального функционирования и психологического комфорта старшекурсниками (соответственно 74/54 ($p \leq 0,05$), и 65/48 баллов ($p \leq 0,05$)), в то время как показатели жизнестойкости и эмоционального статуса у студентов младших и старших курсов достоверно не отличались. Одновременно можно отметить, что единственным показателем, который был оценен студентами ниже нормативных значений оказался эмоциональный статус. Студенты младших курсов оценили его в 46 баллов, старшекурсники – в 48. Суммарный показатель физического здоровья у студентов обоих возрастных горизонтов значительно превышал пограничные значения (69 и 72 балла, $p \geq 0,05$). Показатель психического здоровья у студентов начального периода обучения лишь минимально соответствовал нормативным значениям, в то время как у старшекурсников он находился на достаточно высоком уровне (52/62 балла, $p \leq 0,05$). Композитный показатель качества жизни у студен-

Таблица 1. Состояние когнитивных функций студентов медицинских специальностей (N=362)

Table 1. The state of cognitive functions of medical students (N=362)

Описательные переменные (средние значения в баллах) / Narrative variables (average values in points)	1-3 курс М (SD) / 1-3 year M (SD)	4-6 курс М (SD) / 4-6 year M (SD)	1-6 курс М (SD) / 1-6 year M (SD)
Кратковременная память и воспоминание ¹ / Short-term memory and recollection ¹	4,2 (0,3)	4,3 (0,3)	4,2 (0,2)
Пространственно-зрительные способности ² / Spatio-visual abilities ²	3,5 (0,2)	3,3 (0,4)	3,4 (0,3)
Исполнительные функции ² / Executive functions ²	3,1 (0,3)	3,8 (0,3)*	3,4 (0,4)
Внимание, концентрация и рабочая память ¹ / Attention, concentration, and operational memory ¹	4,2 (0,3)	4,8 (0,2)*	4,5 (0,3)
Языковые функции ¹ / Language functions ¹	4,6 (0,5)	4,7 (0,5)	4,7 (0,4)
Абстрактное мышление ³ / Abstract mind ³	1,5 (0,5)	1,6 (0,4)	1,6 (0,6)
Ориентация ¹ / Orientation ¹	4,4 (1,0)	4,3 (0,6)	4,4 (0,5)
Всего баллов / Total score	25,5 (2,7)	26,8 (3,1)	26,1 (3,3)

Примечание: М – среднее арифметическое значение переменной; SD (standard deviation) – стандартное отклонение. * = достоверность различий $p \leq 0,05$; ¹ – максимальное значение 5 баллов; ² – максимальное значение 4 балла; ³ – максимальное значение 2 балла. Максимально возможное число баллов – 30. Диапазон нормальных значений 26–30 баллов.

Note: M is the arithmetic mean of the variable; SD (standard deviation) is the standard deviation. * = significance of differences $p \leq 0,05$; ¹ – maximum value of 5 points; ² – maximum value of 4 points; ³ – maximum value of 2 points. The maximum possible number of points is 30. The range of normal values is 26–30 points.

тов младших курсов составил 60 баллов, у старшекурсников 67 баллов, достоверность различий оказалась статистически значимой.

Информация об общих описательных характеристиках социально-экономического, демографического, медицинского статуса, а также некоторых поведенческих стереотипах студентов, вошедших в выборку, приводится в таблице 2.

Большинство студентов, принявших участие в обследовании, родились и выросли в городских округах края, 21 человек (5,8%) до поступления проживали на территории Дальневосточного федерального округа вне Приморского края. Индивидуальный доход старшекурсников оказался достоверно

выше, чем у студентов 1–3 лет обучения, средний индивидуальный доход студентов составил более 12 тыс. рублей, что несколько превышает прожиточный минимум. Достоверно большее число студентов старших курсов состояли в браке и имели детей. Средняя оценка (по пятибалльной шкале) условий, в которых проживали студенты составила 3,9 баллов, условий обучения – 4,0 баллов, качества питания – 2,7 баллов, качества обучения – 4,1 баллов, что примерно соответствует показателям других университетов Дальневосточного округа медицинских университетов центральных районов страны. Наличие вредных привычек большинство опрошенных отрицали. За время пребывания в уни-

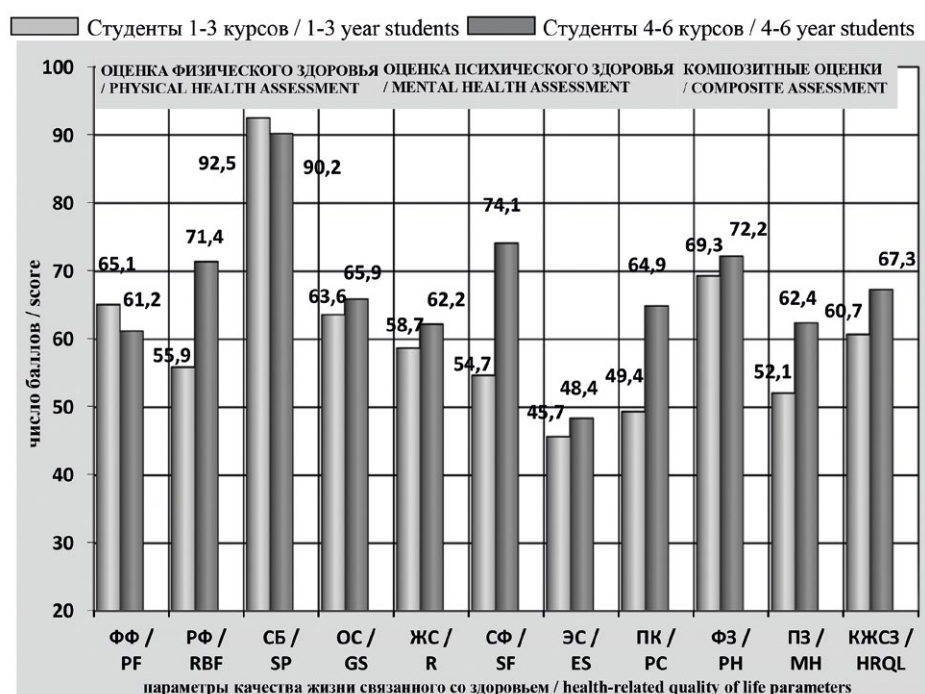


Рис. 1. Самооценка физического и психического здоровья студентов медицинских университетов по вопросу MOS SF-36v2 ($n=362$).
Примечание: MOS SF-36v2 Health Status Survey – Short Form 36v2 – «Краткая форма самооценки качества жизни, связанного со здоровьем».

Подшкала

Физическое здоровье:

ФФ – физическое функционирование

РФ – ролевое функционирование

СБ – соматическая боль

ОС – общее самочувствие

Подшкала

Психическое функционирование:

ЖС – жизнестойкость

СФ – социальное функционирование

ЭС – эмоциональный статус

ПК – психологический комфорт

Композитные оценки

ФЗ – суммарная самооценка физического здоровья

ПЗ – суммарная самооценка психического здоровья

КЖСЗ – композитная оценка качества жизни, связанного со здоровьем

Fig. 1. Self-assessment of physical and mental health of medical university students according to the MOS SF-36v2 questionnaire ($n=362$).
Note: MOS SF-36v2 Health Status Survey – Short Form 36v2 – “Short form of self-assessment of health-related quality of life”.

Subscale

Physical health:

PF – physical functioning

RBF – role-based functioning

SP – somatic pain

GS – general state

Subscale

Mental functioning:

R – resilience

SF – social functioning

ES – emotional state

PC – psychological comfort

Composite assessment

PH – total self-assessment of physical health

MH – total mental health self-assessment

HRQL – composite score of life-related quality of health

верситете достоверно увеличилась интенсивность занятий спортом: число эпизодов занятий в неделю у студентов младших курсов составило 2,2, среди старшекурсников этот показатель оказался равным 2,9 ($p \leq 0,05$). Число хронических заболеваний, изначально высокое, несколько увеличилось к старшим курсам (0,6/0,7, $p \geq 0,05$), напротив, число обращений к врачу достоверно снизилось (3,2/2,1, $p \leq 0,05$), индекс коморбидности остался неизменным.

Проведенная линейная регрессия позволила предварительно определить ряд показателей качества жизни, связанного со здоровьем, заболеваемости, поведенческих стереотипов и социально-экономического статуса, взаимосвязанных

с переменными, описывающими когнитивный потенциал студентов, принявших участие в обследовании. Далее приводится корреляционный анализ между суммарным показателем когнитивной функции и выявленными параметрами (рис. 2).

Наиболее сильно суммарный показатель когнитивной функции студентов оказался связанным с частотой занятий спортом/ физическими нагрузками ($r=0,85$, $p \leq 0,05$) и состоянием физического здоровья ($r=0,73$, $p \leq 0,05$). Корреляция среднего уровня была отмечена с показателями качества питания ($r=0,66$, $p \leq 0,05$) и суммарной самооценки психического здоровья и психологического комфорта ($r=0,54$, $p \leq 0,05$). В то же время показатель активности когни-

Таблица 2. Общие характеристики студентов старших курсов медицинских университетов (n=362)
Table 2. General characteristics of senior medical school students (n=362)

	1-3 курс N=183 M (SD) / 1-3 year N=183 M (SD)	4-6 курс N=179 M (SD) / 4-6 year N=179 M (SD)	1-6 курс N=362 M (SD) / 1-6 year N=362 M (SD)
Средний возраст (лет) / Average age (years)	19,42 (0,72)	22,13 (0,97)	20,30 (1,22)
Проживают в сельском районе / living in a countryside в городе / in a city	46 (25%) 137 (75%)*	33 (18%) 146 (82%)*	79 (22%) 283 (78%)*
Личный доход ² / Personal income ² Доход семьи ² / Family income ²	9,2 (1,4) 93,67 (7,18)	15,7 (2,0)* 91,36 (8,45)	12,5 (3,5) 92,55 (8,27)
Семейное положение (брак) / Marital status (marriage)	35 (19%)	69 (38%)*	104 (29%)
Дети / Kids	18 (10%)	31 (17%)*	49 (13%)
Качество условий проживания ⁴ / Quality of living conditions ⁴	3,52 (0,57)	4,25 (0,63)	3,90 (1,13)
Качество условий обучения ⁴ / Quality of education conditions ⁴	4,24 (0,55)	3,86 (0,68)	4,04 (0,61)
Самооценка качества питания ⁴ / Self-assessment of food quality ⁴	2,33 (0,87)	3,14 (1,27)	2,75 (0,89)
Самооценка качества обучения ⁴ / Self-assessment of education quality ⁴	4,35 (1,17)	3,90 (0,66)	4,11 (1,35)
Прием алкоголя ⁴ / Alcohol intake ⁴	0,53 (0,58)	0,74 (0,41)	0,64 (0,78)
Курение ⁴ / Smoking ⁴	1,80 (0,35)	1,54 (0,78)	1,64 (0,69)
Интенсивность физических нагрузок (эпизодов в неделю) / Intensity of physical activity (episodes per week)	2,24 (0,38)	2,92 (0,37)*	2,51 (0,64)
Число соматических заболеваний ³ / Number of somatic diseases ³	0,65 (0,27)	0,71 (0,27)	0,72 (0,54)
Индекс коморбидности (Чарлсона) ³ / Comorbidity Index (Charlson) ³	0,64 (0,39)	0,65 (0,56)	0,63 (0,58)
Число обращений к врачу (за год) ³ / Number of visits to the doctor (per year) ³	3,25 (0,48)	2,13 (0,32)*	2,60 (0,45)

Примечание: ¹ M(SD)/N(%)1 – Mean (M) – среднее значения показателя в выборке; SD (standard deviation) стандартное отклонение; Number (N) число случаев, % процент от общего числа, ² – тысяч рублей в месяц; ³ – единиц; ⁴ – значение в баллах, от 1 до 5; * $p < 0,05$.

Note: ¹ M(SD)/N(%)1 – Mean (M) – the mean value of the indicator in the sample; SD (standard deviation) standard deviation; Number (N) the number of cases, % percentage of the total number, ² – thousand rubles per month; ³ – units; ⁴ – the value in points, from 1 to 5; * $p < 0.05$.

тивных функций имел слабую связь с уровнем заболеваемости, числом обращений за медицинской помощью, качеством обучения и интенсивностью употребления алкоголя.

ОБСУЖДЕНИЕ

К основным результатам, полученным в процессе исследования, можно отнести обнаружение достоверного улучшения исполнительных функций, внимания, концентрации и рабочей памяти в процессе обучения, повышение самооценки психического статуса у старшекурсников, и выявление связи показателя когнитивной функции студентов с частотой занятий физическими нагрузками, состоянием физического здоровья, качеством питания, самооценкой психического здоровья и психологического комфорта.

Напомним, что к исполнительным когнитивным функциям принято относить ряд процессов, с помощью которых осуществляется планирование теку-

щих действий в соответствии с определенной целью или установкой, ориентирование в иерархии внешних и внутренних стимулов и подавление второстепенных, мало значимых для решения поставленных задач раздражителей. Эффективность исполнительной системы зависит от функционального состояния префронтальных зон коры мозга. Она включает в себя как элементарные составляющие, такие как сдерживающий контроль, концентрация внимания, рабочая память, познавательная гибкость, так и более сложные компоненты: рациональное планирование, подвижный интеллект [18, 19]. Основной контингент обучающихся в медицинском университете, как известно, составляют молодые люди обоих полов в возрасте 18–23 лет, то есть в периоде, когда для формирования собственных поведенческих стереотипов активно используются подражание привлекательным образцам, копирование опыта значимых других, ориентирование на успешный опыт ближайшего значимого окружения [19, 24]. В условиях медицинского образовательного пространства такими примерами могут оказаться представители профессорско-преподавательского состава или ровесники, одноклассники, сокурсники, уже эффективно овладевающие профессиональными навыками и сознательно или интуитивно использующие образовательные стратегии, тренирующие навыки концентрации внимания, краткосрочного и среднесрочного планирования, эвристический подход к решению ситуативных задач. Именно с осознанной или интуитивной тренировкой, многократным воспроизведением поведенческих стереотипов, облегчающих решение проблем, связанных с запоминанием и осмыслением большого массива данных, вероятно, может быть связано улучшение ряда когнитивных функций студентов, выявленное в процессе нашего исследования. Кроме того, важным стимулом, критически значимым мотивом самосовершенствования студентами когнитивных способностей может служить, и, собственно, целеполагание: установка на достижение жизненного успеха, определенного социального и материального статуса при получении квалификации специалиста медицинского профиля. Наконец, повышению эффективности когнитивных функций в немалой степени могут способствовать и существенное расширение коммуникативного пространства, облегчение почти мгновенного доступа практически к любой информации. Современные мессенджеры и социальные сети, электронные хранилища позволяют получить базовую информацию, консультации, аналитические данные не тратя время на их поиск, что также позволяет большее количество времени уделять их осмыслению и принятию верных решений.

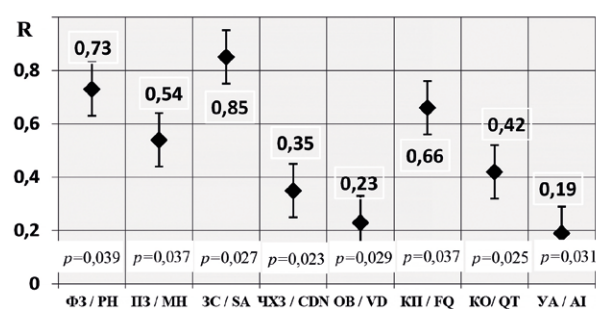


Рис. 2. Корреляция суммарного показателя состояния когнитивных функций и некоторых описательных переменных качества жизни, состояния здоровья и социально-экономического статуса у студентов медицинских специальностей (n=362).

Примечание: Условные обозначения:

ФЗ – суммарная самооценка физического здоровья
ПЗ – суммарная самооценка психического здоровья

ЗС – занятия спортом

ЧХЗ – число хронических заболеваний

ОБ – обращения к врачу за год

КП – качество питания

КО – качество обучения

УА – употребление алкоголя

R – коэффициент корреляции Спирмена

Fig. 2. Correlation of the total indicator of the state of cognitive functions and some descriptive variables of the quality of life, health status and socio-economic state of medical students (n=362).

Note: Symbols:

PH – total self-assessment of physical health

MH – total mental health self-assessment

SA – sports activities

CDN – the number of chronic diseases

VD – visits to the doctor per year

FQ – food quality

QT – quality of Training

AI – alcohol intake

R – Spearman correlation coefficient

Весьма интересными, на наш взгляд, являются данные, полученные в процессе анализа самовосприятия студентами своего психического и физического здоровья и его объективного состояния. Суммарная оценка качества жизни, связанного со здоровьем у студентов обоих возрастных горизонтов, отличалась незначительно и находилась в пределах референтных значений, в то время как число хронических заболеваний у них оказалось весьма высоким (что соответствует данным большинства авторов) [8, 11, 12]. Подобная ситуация может быть связана со значительными компенсаторными возможностями организма, характерными для возраста большинства респондентов, а также с тем обстоятельством, что избыточные входящие информационные потоки и серьезные психоэмоциональные нагрузки, интенсивная социальная коммуникация вытесняют соматический дискомфорт, пред-болевые ощущения, негативные симптомы на периферию восприятия, искажают представление о своем реальном физическом состоянии. В тоже время, большинство студентов младших курсов дали весьма низкую самооценку своему психологическому статусу, и, прежде всего, эмоциональному состоянию и уровню психологического комфорта. Впрочем, оценка последнего показателя к старшим курсам значительно повысилась, что может быть связано с благоприятной приспособительной стратегией и успешной адаптацией большинства респондентов к особенностям образовательного пространства университетов.

Важным результатом исследования, как было упомянуто выше, на наш взгляд, оказалось определение достаточной взаимосвязи суммарного показателя когнитивной функции студентов с частотой занятий физическими нагрузками, состоянием физического здоровья, качеством питания, в меньшей степени – самооценкой психического здоровья и психологического комфорта. Нам не удалось найти близких или схожих результатов для студентов медицинских специальностей в периодической научной литературе, представленной в основных наукометрических базах [15, 17]. Тем не менее, подобный результат нельзя назвать неожиданным: хорошо известно, что дозированные физические нагрузки могут достаточно сильно коррелировать с последующей психической активностью, интенсификацией восприятия и переработки информации.

Настоящее исследование не свободно от ограничений и недостатков. В частности, не был выполнен сравнительный анализ изменчивости когнитивных возможностей между женской и мужской когортой студентов, принявших участие в исследовании.

Несомненно, более широкий спектр социально-экономических, физиологических и других факторов влияния на когнитивную сферу студентов медицинских направлений, позволил бы сделать более глубокие и обоснованные выводы об особенностях формирования их познавательных способностей за период обучения. Тем не менее, на наш взгляд, в представленном виде исследование может вызывать определенный интерес у специалистов в сфере социологии образования, общественного здоровья, педагогики и смежных специальностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Состояние когнитивных функций у студентов медицинских специальностей находится в пределах нормальных значений. Суммарный балл оценки когнитивных функций у студентов старших курсов выше, чем у студентов начальных лет обучения, однако различия недостоверны. Исполнительные функции, а также внимание, концентрация и рабочая память достоверно улучшаются в процессе обучения.

2. Студенты обоих возрастных страт дают высокую оценку своему физическому статусу (69/72 балла). В тоже время респонденты, обучающиеся на младших курсах оценивают свой психологический комфорт и, в целом, психический статус, достоверно ниже, чем их более старшие сверстники (52/62 балла, $p \leq 0,05$). Общая оценка КЖСЗ студентами медицинских университетов находится в пределах нормативных значений. В тоже время у студентов отмечается высокий уровень хронической заболеваемости.

3. Описательные переменные социально-экономического, демографического, медицинского статуса обследованной группы студентов соответствуют таковым у студентов медицинского профиля Дальневосточного федерального округа и европейской части страны и однородны у студентов младших и старших возрастных страт. Однако некоторые поведенческие характеристики, связанные со здоровьем у студентов младших и старших курсов, достоверно различаются. Так, старшекурсники чаще занимаются спортом, и, напротив, реже обращаются за врачебной помощью.

4. Показатель когнитивной функции студентов взаимосвязан с частотой занятиями спортом/ физическими нагрузками ($r=0,85$, $p \leq 0,05$), состоянием физического здоровья ($r=0,73$, $p \leq 0,05$), качеством питания ($r=0,66$, $p \leq 0,05$), самооценкой психического здоровья и психологического комфорта ($r=0,54$, $p \leq 0,05$).

Участие авторов:

Кузнецов В.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, статистическая обработка материала.

Косилов К.В. – написание текста, статистическая обработка материала, научное редактирование.

Костина Е.Ю. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Карашук Е.В. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Федорищева Е.К. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Барабаш О.А. – научное редактирование.

Authors contribution:

Kuznetsov V.V. – research concept and design, text writing, statistical processing of the material.

Kosilov K.V. – writing text, statistical processing of material, scientific editing.

Kostina E.Yu. – collection, analysis and interpretation of data, preparation of an article.

Karashchuk E.V. – technical editing, bibliography design, preparation of illustrations.

Fedorishcheva E.K. – technical editing, bibliography design, preparation of illustrations.

Barabash O.A. – scientific editing.

Список литературы

1. Моисеева О. Н. Психолого-педагогические особенности формирования профессионального мышления будущего врача. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010;12(5-2):456–459.
2. Аكوпова М.А. Развитие когнитивных компонентов академических способностей студентов педагогических специальностей. Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). 2015;(8):268–278. <https://doi.org/10.12731/2218-7405-2015-8-22>
3. Аюпян А.Н. Исследование предэкзаменационного психоэмоционального состояния студентов. Вестник восстановительной медицины. 2010;(6(40)):36–39.
4. Здоровье студентов: социологический анализ. Отв. ред. И.В.Журавлева. Институт социологии РАН. М.: 2012, 252 с.
5. Бабина В.С. Проблемы здоровья студенческой молодежи. Молодой ученый. 2015;(11(91)):572–575.
6. Бобылева О.В. Состояние здоровья студенческой молодежи как социально-экологическая проблема. Вестник Тамбовского университета. Серия: естественные и технические науки. 2013;18(3):852–854.
7. Били-Лазарь А.А., Вахрушева П.В., Безывестных В.Г., Вольский В.В. Причины ухудшения состояния здоровья студенческой молодежи. Научные исследования. 2013;(3(22)):64–67.
8. Ирихин Н.В., Журавлев Ю.И., Жернакова Н.И., Чефранова Ж.Ю., Ирихина И.В. Сравнительный анализ объективной и субъективной оценок здоровья студентов в ходе реализации инновационной образовательной программы «здоровье-сбережение». Вестник Тамбовского университета. Серия: естественные и технические науки. 2009;(6(74)):149–153.
9. Алексеенко С.Н., Дробот Е.В. Категории жизнестойкости и качества жизни у студентов медицинского ВУЗа в сопряженности с самооценкой здоровья. Земской врач. 2014;(2(23)):41–44.
10. Попов В.И., Мелихова Е.П. Изучение и методология качества жизни студентов. Гигиена и санитария. 2016;95(9):879–884.
11. Картышева С.И., Попова О.А., Грошева Е.С. Самооценка здоровья и образа жизни студентов педагогического университета. Гигиена и санитария, 2015;94(9):18–20.
12. Бянкина Л.В., Изотова В.М., Хотимченко А.В., Цуман Н.А. Самооценка здоровья студентами профессиональных учебных заведений Хабаровска как составляющая их психофизиологического состояния. Научно-теоретический журнал «Ученые записки». 2014;(4(110)):24–28.

<https://doi.org/10.5930/issn.1994-4683.2014.04.110>. p24–28

13. Кузнецов В.В., Кузина И.Г., Косилов К.В., Косилова Е.К., Байрамов Р.А., Смирнов Е.А. и др. Корреляция параметров самооценки и объективного состояния здоровья у студентов старших курсов медицинских специальностей. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018;(4):110–117.
14. Кузнецов В.В., Байрамов Р.А., Смирнов Е.А., Косилова Е.К., Косилов К.В. Анализ самооценки здоровья и заболеваемости у студентов старших курсов медицинских и гуманитарных специальностей. Социальные аспекты здоровья населения. 2019;65(4):2.
15. Роганина М.В., Проценко О.Ю. Некоторые характеристики здоровьесберегающего поведения студентов-медиков. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014;4(11):1125–1126.
16. Каскаева Д.С. Психологический статус и качество жизни студентов Красноярского государственного медицинского университета. Бюллетень науки и практики. 2016;(4(5)):169–175.
17. Корниенко Д.С., Козлов А.И., Отавина М.Л. Взаимосвязь самооценок здоровья и психологического благополучия у практически здоровых имеющих хронические заболевания молодых людей. Гигиена и санитария, 2016;95(6):577–581.
18. Михайлова И.В., Таскина С.В. Самовосприятие и когнитивные особенности студентов с разным социометрическим статусом. Вестник Московского государственного областного университета. Серия: психологические науки. 2017;(4):60–65.
19. Соловьева А. П., Горячев Д.В., Архипов В.В. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018;8(4):218–230.
20. Преображенская И.С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. Фарматека. 2013;(s4-13):14–18.
21. Солдатова Е.Л., Чипеева Н.А. Эмоциональный интеллект и креативность в структуре способностей. Вестник южно-уральского государственного университета. Серия: психология. 2017;10(2):5–14. <https://doi.org/10.14529/psy170201>
22. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. Журнал «Consilium medicum». 2012;13(2):98–106.
23. Солдатова Е.Л. Системогенетический подход к исследо-

ванию развития и функционирования взрослой личности. Вестник южно-уральского государственного университета. Серия: психология. 2010;(27(203)):63–65.

24. Березина Т.Н. Развитие когнитивных способностей как проблема практической психологии. Вестник Московского

государственного гуманитарного университета им. М.А. Шолохова. 2009;(4):6–19.

25. Двойников С.И. Анализ состояния здоровья студентов медицинских и фармацевтических колледжей. Сестринское дело. 2012(6):19–21.

References

1. Moiseyeva ON. Psychological-pedagogical features of forming professional thinking in doctors. Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2010;12(5-2):456–459. (In Russian).
2. Akopova MA. The development of the cognitive components of the academic abilities of students of pedagogical specialties. Modern Studies of Social Problems (Electronic Scientific Journal). 2015;(8):268–278. (In Russian).
<https://doi.org/10.12731/2218-7405-2015-8-22>
3. Akopyan AN. The study of pre-examination of the psycho-emotional state of students. Bulletin of Restorative Medicine. 2010;(6(40)):36–39. (In Russian).
4. Student health: a sociological analysis. Resp. edited by I.V. Zhuravleva. Institute of Sociology of the Russian Academy of Sciences, Moscow: 2012, 252 p. (In Russian).
5. Babina VS. Problems of health of student youth. Journal a Young Scientist. 2015;(11(91)):572–575. (In Russian).
6. Bobyleva OV. State of health of student's youth as a social and ecological problem. Bulletin of the Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences. 2013;18(3):852–854. (In Russian).
7. Bili-Lazar AA, Vakhrusheva PV, Bezyzvestnykh VG, Volsky VV. Reasons for the deterioration of the health status of students. Scientific research. 2013;(3(22)):64–67. (In Russian).
8. Irikhin NV, Zhuravlev Yul, Zhernakova NI, Chefranova ZhYu, Irikhina IV. The comparative analysis of subjective and objective estimations of students' health during realization of the innovative educational program of "health-keeping". Bulletin of the Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences. 2009;(6(74)):149–153. (In Russian).
9. Alekseenko SN, Drobot EV. Category viability and quality of life among students of medical school in conjugation with the selfassessment of health aspects healthy. Journal of a Country Doctor. 2014;(2(23)):41–44. (In Russian).
10. Popov VI, Melikhova EP. Study and methodology for research of the life quality in students. Hygiene and Sanitation. 2016;95(9):879–884. (In Russian).
11. Kartysheva SI, Popova OA, Grosheva ES. Self-assessment of health status and lifestyle among students of pedagogical university. Hygiene and sanitation, 2015;94(9):18–20. (In Russian).
12. Byankina LV, Izotova VM, Khotimchenko AV, Tsuman NA. Self-esteem of the health by the professional education institutions students of Khabarovsk as a component of their psychophysical condition. Scientific theory journal "Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta". 2014;(4(110)):24–28. (In Russian).
<https://doi.org/10.5930/issn.1994-4683.2014.04.110.p24-28>
13. Kuznetsov VV, Kuzina IG, Kosilov KV, Kosilova EK, Bayramov R,

Smirnov EA, et al. Correlation of parameters of selfevaluation and objective state of health in students of senior courses of medical specialties. Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2018;(4):110–117. (In Russian).

14. Kuznetsov VV, Bairamov RA, Smirnov EA, Kosilova EK, Kosilov KV. Analysis of self-evaluation of health and morbidity among senior students of medical and humanitarian specialties. Social Aspects of Public Health. 2019;65(4):2. (In Russian).

15. Rogaine MV, Protsenko OYu. Some of the characteristics of health-saving behavior of medical students. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2014;4(11):1125–1126. (In Russian).

16. Kaskaeva DS. Psychological status and quality of life of students of krasnoyarsk state medical university. Bulletin of Science and Practice. 2016;(4(5)):169–175. (In Russian).

17. Kornienko DS, Kozlov AI, Otavina ML. Differences in self-assessment of health and psychological wellbeing between healthy and unhealthy young adults. Hygiene and Sanitation, 2016;95(6):577–581. (In Russian).

18. Mikhailova IV, Taskina SV. Self-examination and cognitive features of students with different sociometric status. Bulletin of the Moscow State Regional University. Series: Psychological Sciences. 2017;(4):60–65. (In Russian).

19. Soloveva AP, Goryachev DV, Arkhipov VV. Criteria for assessment of cognitive impairment in clinical trials. Statement of the Scientific Center on Expertise of Medical Application Products. 2018;8(4):218–230. (In Russian).

20. Preobrazhenskaya I S. Mild and moderate cognitive disorders-clinical phenomena, etiology, pathogenesis, possibilities of using nootropic therapy. Pharmatech. 2013;(s4-13):14–18. (In Russian).

21. Soldatova EL, Chapaeva NA. Emotional intelligence and creativity in the structure of abilities. Bulletin of the South Ural State University. Series: Psychology. 2017;10(2):5–14. (In Russian).
<https://doi.org/10.14529/psy170201>

22. Zakharov VV. Neuropsychological tests. Necessity and possibility of application. Consilium Medicum. 2012;13(2):98–106. (In Russian).

23. Soldatova EL. Systemogenetic approach to studying the development and operation of adult personality. Bulletin of the South Ural State University. Series: Psychology. 2010;(27(203)):63–65. (In Russian).

24. Berezina T.N. Development cognitive abilities in the course of training. Bulletin of the Moscow State University for the Humanities named after M.A. Sholokhov. 2009;(4):6–19. (In Russian).

25. Dvoynikov SI. Analysis of the state of health of students of medical and pharmaceutical colleges. Nursing. 2012(6):19–21. (In Russian).

Информация об авторах:

Кузнецов Владимир Вячеславович – к.м.н., заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5320-5876>, SPIN: 8813-6716, AuthorID: 971138, Scopus AuthorID: 57196455825

Косилов Кирилл Владимирович* – д.м.н., профессор департамента социальных наук школы искусств и гуманитарных наук ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9747-3100>, SPIN: 4976-1406, AuthorID: 746147, Scopus AuthorID: 6507444123, ResearcherID: X-3541-2018

Костина Елена Юрьевна – к.с.н., директор департамента социальных наук школы искусств и гуманитарных наук ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-9497>, SPIN: 9085-7681, AuthorID: 353409, Scopus AuthorID: 57192236172

Карашук Елена Викторовна – заведующая учебной частью кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4515-9800>, SPIN: 2107-2177, AuthorID: 1025403

Федорищева Екатерина Кирилловна – ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5522-1597>

Барабаш Ольга Алексеевна – д.п.н., заведующая кафедрой физкультурно-оздоровительной и спортивной работы ФГАОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса», г. Владивосток, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1513-3741>, SPIN: 3404-3118, AuthorID: 504222

Information about authors:

Vladimir V. Kuznetsov – Cand. Sci. (Med.), head of the Public health and healthcare department Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5320-5876>, SPIN: 8813-6716, AuthorID: 971138, Scopus AuthorID: 57196455825

Kirill V. Kosilov* – Dr. Sci. (Med.), professor, at the department of social sciences, school of arts and humanities Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9747-3100>, SPIN: 4976-1406, AuthorID: 746147, Scopus AuthorID: 6507444123, ResearcherID: X-3541-2018

Elena Yu. Kostina – Cand. Sci. (Soc.), director of the department of social sciences, school of arts and humanities Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-9497>, SPIN: 9085-7681, AuthorID: 353409, Scopus AuthorID: 57192236172

Elena V. Karashchuk – educational officer at the Public Health and Healthcare department Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4515-9800>, SPIN: 2107-2177, AuthorID: 1025403

Ekaterina K. Fedorishcheva – assistant of the Public health and healthcare department Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5522-1597>

Olga A. Barabash – Dr. Sci. (Pedagogy), head of the department of physical culture, health and sports Vladivostok State University of Economics and Service, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1513-3741>, SPIN: 3404-3118, AuthorID: 504222



ОТНОШЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ И ВРАЧЕЙ БЮДЖЕТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ К НОРМАМ БИМЕДИЦИНСКОЙ ЭТИКИ

Э.П.Пухова^{1*}, О.Ю.Кутумова¹, Д.О.Труфанов^{1,2}

1. КГБУЗ «Красноярский краевой Центр общественного здоровья и медицинской профилактики», 660049, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Парижской Коммуны, д. 33
2. ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», 660041, Российская Федерация, г. Красноярск, пр. Свободный, д. 79

Резюме

В настоящее время исследователи нередко сталкиваются с различными коллизиями, связанными с моральной ситуацией в здравоохранении. Учитывая актуальность тематики, в статье приводится сравнение мнений современных врачей и пациентов об этических принципах, по результатам социологических исследований, проведенных специалистами КГБУЗ «Красноярский краевой Центр общественного здоровья и медицинской профилактики» в 2015–2019 годах.

Цель исследования. Изучить отношение врачей и пациентов лечебных учреждений к классическим нормам биомедицинской этики.

Материалы и методы. Для отбора респондентов использована районированная квотная (пропорциональная) выборка, репрезентативная по основаниям пола и возраста (для отбора пациентов) и по специальности медицинского работника (для врачей). Сбор информации осуществлялся методом анкетного опроса и формализованного интервью. Для интерпретации результатов использовались методы описательной статистики, статистическая значимость различий между долями ответов респондентов устанавливалась с применением точного критерия Фишера.

Результаты. Получены результаты, свидетельствующие о наличии статистически значимых различий в отношении к некоторым классическим нормам биомедицинской этики врачей и пациентов. Так, в целом, врачи чаще имеют однозначное мнение касательно принципов биоэтики, пациенты более мягко относятся к биоэтическим принципам. Однако наблюдаются различия, в которых определено, что пациенты более категорично относятся к некоторым аспектам. В частности, к ним относятся неоднозначные мнения врачей относительно суждения, что «Если врач осознает, что пациенту причинен вред в результате противоправных действий, он должен сообщить об этом в органы внутренних дел», а также мнения врачей о допустимости принимать подарки от пациента.

Заключение. Классические принципы биоэтики сохраняют функциональность и формируют необходимое отношение врачей и пациентов к этическим основаниям профессиональной деятельности врача. Вместе с тем отдельные аспекты такого отношения являются частично дисфункциональными и могут стать источником негативного поведения в системе отношений «врач – пациент».

Ключевые слова:

социологическое исследование, мнения, пациент, врач, медицинская этика, биоэтика.

Для цитирования

Пухова Э.П., Кутумова О.Ю., Труфанов Д.О. Отношение пациентов и врачей бюджетных учреждений здравоохранения к нормам биомедицинской этики. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(1): 97–108. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-10>

Для корреспонденции

Пухова Эльвира Петровна – заведующая отделом мониторинга здоровья КГБУЗ «Красноярский краевой Центр общественного здоровья и медицинской профилактики», г. Красноярск, Российская Федерация.

Адрес: 660049, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Парижской Коммуны, д. 33

E-mail: krascmp-academ@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2954-4063>

SPIN: 2292-1620, AuthorID: 1073916

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 25.08.2020, Рецензия (1) 18.10.2020, Рецензия (2) 17.01.2021, Принята к печати 10.03.2021

ATTITUDE OF PATIENTS AND DOCTORS OF GOVERNMENT HEALTH CARE SYSTEM TO THE BASIC PRINCIPLES OF MEDICAL ETHICS

E.P.Pukhova^{1*}, O.Yu.Kutumova¹, D.O.Trufanov^{1,2}

1. Krasnoyarsk Regional Center for Public Health and Medical Prevention,
33 Paris Commune str., Krasnoyarsk 660049, Russian Federation
2. Siberian Federal University,
79 Svobodny ave., Krasnoyarsk 660041, Russian Federation

Abstract

Currently, researchers face with various situations related to the moral situation in healthcare. This article is based on the results of a sociological research conducted by specialists of the Krasnoyarsk Regional Center for Health and Medical Prevention in 2015–2019. Given the relevance of this topic, researchers compare the opinions of modern doctors and patients to ethical principles.

Purpose of the study. To study the attitude of modern doctors and patients of medical institutions to the classical norms of medical ethics.

Materials and methods. For the selection of respondents was used the representative sample based on gender and age of respondents (for the selection of patients), and by specialty of a medical workers (for doctors). Information collected by survey. Descriptive statistics were used to interpret the results, statistically significant differences between the rates were determined by Fischer's exact test.

Results. The results indicate that there are statistically significant differences in the attitude of doctors and patients to some classic norms of medical ethics. In general, doctors often have an unambiguous opinion about the principles of bioethics; patients are more lenient about the principles of bioethics. However, sometimes patients are more categorical about some aspects of the principles of bioethics. In particular, these include the ambiguous opinions of doctors regarding the judgment that "if the doctor realizes that the patient has been harmed as a result of unlawful acts, he must report this to the internal affairs bodies", as well as the opinions of doctors about the admissibility of accepting gifts from the patient.

Conclusions. The classical principles of bioethics preserve functionality and form the necessary attitude of doctors and patients to the ethical foundations of the doctor's professional activities. Nevertheless, some aspects of these relationships are partially dysfunctional and can become a source of negative behavior in the system of relations between a doctor and a patient.

Keywords:

sociological research, opinions, patient, doctor, medical ethics, bioethics.

For citation

Pukhova E.P., Kutumova O.Yu., Trufanov D.O. Attitude of patients and doctors of government health care system to the basic principles of medical ethics. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(1): 97–108. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-10>

For correspondence

Elvira P. Pukhova – head of the health monitoring department Krasnoyarsk Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Address: 33 Paris Commune str., Krasnoyarsk 660049, Russian Federation

E-mail: krascmp-academ@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2954-4063>

SPIN: 2292-1620, AuthorID: 1073916

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 25.08.2020, Review (1) 18.10.2020, Review (2) 17.01.2021, Accepted 10.03.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Главная цель биоэтики – защита жизни и достоинства человека в ситуациях, порожденных современной биологией и медициной. Биоэтика в своей основе является призывом к человеколюбию, милосердию, уважению права на жизнь каждого. Именно в недрах медицины зародились первые нравственные принципы отношения к жизни, здоровью, смерти [1]. Этические нормы всегда показывали необходимость отстаивать жизнь и здоровье больного, к чему призывали и клятва Гиппократова, и современные врачебные клятвы. Традиционные ценности милосердия, благотворительности, не нанесения вреда пациенту и другие получают в современной жизни новое значение. Именно поэтому нормы биоэтики занимают в медицине особое место и представляют интерес для исследования. За долгую историю медицины многие этические принципы оформились в четко сформулированные правила, нормы поведения врача. Но нормы врачебной этики изменяются с развитием медицины. Бурное развитие медицины за последние десятилетия, совершенствование методов обследования, диагностики и лечения, необходимость использования врачами огромного количества информации, которая с каждым годом все возрастает, порождает новые проблемы во взаимоотношениях врача и пациента. На основе медицинской этики стала создаваться новая наука – биоэтика (термин предложил В.Р.Поттер, 1970). Предметом биоэтики стало являться нравственное отношение ко всему живому. В настоящее время исследователи нередко сталкиваются с различными коллизиями, связанными с моральной ситуацией в здравоохранении. Не секрет, что большое количество жалоб пациентов уже сейчас касается, в основном, нравственных диспозиций медицинских работников при оказании медицинской помощи. Установление терапевтического сотрудничества с пациентом – важный деонтологический аспект отношения врача к больному [2]. О необходимости такого сотрудничества говорится в Этическом кодексе российского врача: «Врач должен строить отношения с пациентом на основе взаимного доверия и взаимной ответственности, стремясь к терапевтическому сотрудничеству, когда пациент становится терапевтическим союзником врача. В оптимистическом ключе и на доступном для пациента уровне следует обсуждать проблемы его здоровья, разъяснять план медицинских действий, давать объективную информацию о преимуществах и цене существующих методов обследования и лечения, не приукрашивая возможностей и не скрывая возможных осложнений». Интересен

вопрос об отношении современных врачей и пациентов к этическим принципам в контексте развития платной медицины, которая рассматривается как бизнес [3]. Современным трендом, который прослеживается в исследованиях профессионализации в медицине, выступает интерес различных авторов к биоэтической проблематике. Проведенный обзор современных исследований в междисциплинарном поле социологии медицины позволил сделать вывод, что в целом российские исследования в своей методологии основаны на классических представлениях о профессии и сохраняют предметом исследования профессиональную идентичность, карьерные траектории, профессиональное обучение и общекультурные компетенции врачей (Доника А.Д., 2016; Казьмина О.О., 2011; Мишаткина Т.В., Мельнов С.Б., Цырдя Т.Н., 2018; Никулина М.А., 2016) [4–7]. Учитывая актуальность данной проблематики, специалистами КГБУЗ «Красноярский краевой Центр общественного здоровья и медицинской профилактики» в 2015–2019 годах были проведены социологические исследования отношения врачей и пациентов лечебных учреждений к классическим нормам биомедицинской этики.

Цель исследования: изучить отношение врачей и пациентов лечебных учреждений к классическим нормам биомедицинской этики. Представленные в статье исследования нацелены, с одной стороны, на выявление отношения пациентов краевых государственных учреждений здравоохранения к нормам биоэтики, с другой – на изучение мнения участковых терапевтов и педиатров бюджетных учреждений здравоохранения Красноярского края об этических основах деятельности врачей. Такой подход позволил соотнести отношения врачей и пациентов к нормам биомедицинской этики, что дает возможность выявления их сходств и различий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы статьи подготовлены на основе социологических исследований мнений врачей и пациентов бюджетных учреждений здравоохранения, проведенных специалистами КГБУЗ «Красноярский краевой Центр общественного здоровья и медицинской профилактики» в Красноярском крае в 2015–2019 годах. В ходе проведенных исследований изучены мнения врачей и пациентов о необходимости для врача следовать принципам профессионального долга во всех обстоятельствах; выяснены мнения врачей и пациентов о должностовании для врача помогать и передавать свой опыт и знания коллегам и совершенствовать свои медицинские знания и навыки; определено отно-

Таблица 1. Анкета к социологическому исследованию «Отношение пациентов и врачей бюджетных учреждений здравоохранения к нормам биомедицинской этики»
Table 1. Questionnaire for the sociological study «The attitude of patients and doctors of public health institutions to the norms of biomedical ethics»

Оцените, пожалуйста, насколько вы согласны с каждым из перечисленных ниже утверждений /
 Please rate how much you agree with each of the statements that are listed below:

Врач должен разъяснить пациенту план медицинских действий, не скрывая возможных осложнений и неблагоприятного исхода / The doctor should explain to the patient the plan of medical actions, without hiding possible complications and an unfavorable outcome	да, согласен / yes, I agree	скорее согласен / more likely I agree	скорее не согласен / more likely I don't agree	нет, не согласен / no, I don't agree
Врачу следует стремиться морально поддерживать своего пациента / The physician should strive to morally support his patient	да, согласен / yes, I agree	скорее согласен / more likely I agree	скорее не согласен / more likely I don't agree	нет, не согласен / no, I don't agree
Если врач осознает, что пациенту причинен вред в результате противоправных действий, он должен сообщить об этом в органы внутренних дел / If the doctor realizes that the patient has been harmed as a result of illegal actions, he must report this to the internal affairs	да, согласен / yes, I agree	скорее согласен / more likely I agree	скорее не согласен / more likely I don't agree	нет, не согласен / no, I don't agree
Врач должен относиться одинаково ко всем пациентам и не допускать выражения неприязни или предпочтения другим пациентам по любым основаниям / The doctor should treat all patients equally and not allow the expression of dislike or preference for other patients for any reason	да, согласен / yes, I agree	скорее согласен / more likely I agree	скорее не согласен / more likely I don't agree	нет, не согласен / no, I don't agree
Врач не должен отказывать в помощи коллегам, которые обратились к нему за помощью в решении профессиональных затруднений / A doctor should not refuse to help colleagues who have asked him for help in solving professional difficulties	да, согласен / yes, I agree	скорее согласен / more likely I agree	скорее не согласен / more likely I don't agree	нет, не согласен / no, I don't agree
Врач должен быть готов бескорыстно передавать свой опыт и знания коллегам / The doctor should be ready to selflessly transfer his experience and knowledge to colleagues	да, согласен / yes, I agree	скорее согласен / more likely I agree	скорее не согласен / more likely I don't agree	нет, не согласен / no, I don't agree
Врач, оказавшийся рядом с больным вне лечебного учреждения, должен оказать ему медицинскую помощь / A doctor who is near the patient but outside a medical institution must provide him with medical assistance	да, согласен / yes, I agree	скорее согласен / more likely I agree	скорее не согласен / more likely I don't agree	нет, не согласен / no, I don't agree
Подарок врачу со стороны пациента не является взяткой / A gift to a doctor from a patient is not a bribe	да, согласен / yes, I agree	скорее согласен / more likely I agree	скорее не согласен / more likely I don't agree	нет, не согласен / no, I don't agree
Врачу позволительно рекламировать собственную личность в профессиональной деятельности / A doctor is allowed to advertise his own personality in his professional activities	да, согласен / yes, I agree	скорее согласен / more likely I agree	скорее не согласен / more likely I don't agree	нет, не согласен / no, I don't agree
В современных условиях профессию врача можно рассматривать как бизнес / In modern conditions, the profession of a doctor can be considered as a business	да, согласен / yes, I agree	скорее согласен / more likely I agree	скорее не согласен / more likely I don't agree	нет, не согласен / no, I don't agree
Врач должен пропагандировать здоровый образ жизни доступными ему средствами (СМИ, интернет) / The doctor should promote a healthy lifestyle by means available to him (media, internet)	да, согласен / yes, I agree	скорее согласен / more likely I agree	скорее не согласен / more likely I don't agree	нет, не согласен / no, I don't agree
Врач должен совершенствовать свои медицинские знания и навыки, регулярно принимать участие в образовательных мероприятиях / The doctor should improve their medical knowledge and skills, regularly take part in educational events	да, согласен / yes, I agree	скорее согласен / more likely I agree	скорее не согласен / more likely I don't agree	нет, не согласен / no, I don't agree

шение пациентов и врачей к практике дарения подарков врачу; изучено отношение врачей и пациентов к мнению, что профессию врача в современном мире можно рассматривать как бизнес.

В ходе исследования мнений участковых терапевтов и педиатров поликлиник об этических основах деятельности врачей было опрошено 152 педиатра и 228 терапевтов – всего 380 врачей Красноярского края. Для отбора респондентов использована районированная квотная (пропорциональная) выборка, репрезентативная по основаниям специальности медицинского работника (участковый терапевт, участковый педиатр) и территориального размещения медицинских учреждений Красноярского края. Для сбора информации использован метод анкетного опроса.

В исследовании отношения пациентов краевых государственных учреждений здравоохранения к нормам биоэтики приняли участие 384 пациента бюджетных учреждений здравоохранения в возрасте от 18 до 64 лет. Для проведения исследования была применена квотная выборка, репрезентативная по полу, возрасту и району проживания респондентов. Сбор данных осуществлен методом формализованного интервью. Анкета (таблица 1) включала в себя ряд вопросов, аналогичных для врачей и для пациентов, касающихся основных принципов биоэтики.

Для интерпретации результатов использовались методы описательной статистики. На текущий момент для сравнения частот между группами в большинстве источников рекомендуется использовать критерии χ^2 (критерий согласия Пирсона) или точный критерий Фишера. Для работы с небольшими выборками наиболее предпочтительно применять точный критерий Фишера. Получаемые значения уровня значимости приводятся в точном виде, за исключением очень малых значений P . Если P очень мало, то используется формулировка $P < 0,001$. Полученное значение точного критерия Фишера P более 0,05 свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 – об их наличии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования отношения пациентов краевых государственных учреждений здравоохранения к нормам биоэтики была получена характеристика среднестатистического пациента бюджетного учреждения здравоохранения. Так, в ходе анализа результатов было установлено, что большинство пациентов (53,1%, $n=204$) интересуются информацией на медицинские темы периодически, постоянно интересу-

ются данной информацией 22,9% ($n=88$). Совсем не интересуются информацией на медицинские темы 19,4% ($n=74$) опрошенных пациентов. Большинство пациентов (52%, $n=200$) обращаются за медицинской помощью 2–3 раза в год, 1 раз в год или даже реже обращаются за медицинской помощью 32,6% ($n=125$) опрошенных, до 13% ($n=50$) респондентов обращаются за медицинской помощью раз в месяц и чаще. Чётко прослеживается рост количества пациентов, которые обращаются за медицинской помощью раз в месяц и чаще, от младших возрастных групп к старшим. Так, среди пациентов в возрасте от 18 до 24 года, раз в месяц и чаще обращаются за медицинской помощью 5,6%, а среди респондентов пожилого возраста таких пациентов 24,5%.

Для сопоставления результатов исследований пациентам и врачам было предложено ответить на вопросы социологической анкеты и выразить степень своего согласия или несогласия с утверждениями, выражающими основные принципы биоэтики. Далее приведем основные результаты сравнительного анализа ответов врачей и пациентов.

Большинство врачей (89,7%, $n=341$) полностью согласны с тем, что врач должен разъяснить пациенту план медицинских действий, не скрывая возможных осложнений и неблагоприятного исхода (рис. 1). Частично согласны с этим 9,7% ($n=37$) врачей (вариант ответа «Скорее согласен»), не согласны с данным утверждением менее 0,5% ($n=2$) врачей. Большинство пациентов (79,8%, $n=306$) также считают, что врач должен разъяснить пациенту план медицинских действий, не скрывая воз-

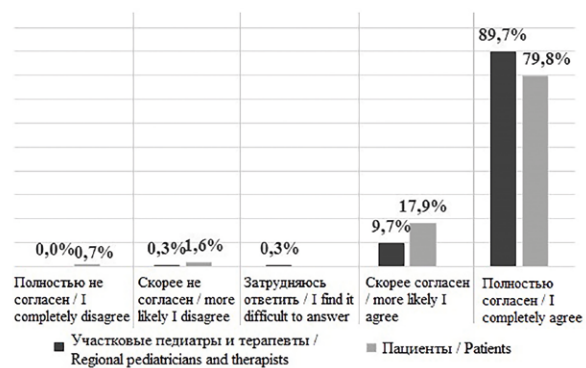


Рис. 1. Распределение ответов респондентов по степени согласия с утверждением «Врач должен разъяснить пациенту план медицинских действий, не скрывая возможных осложнений и неблагоприятного исхода» среди врачей и пациентов, %.

Fig. 1. Distribution of respondents' responses according to the degree of agreement with the statement "The doctor should explain to the patient the plan of medical actions, without hiding possible complications and an unfavorable outcome" among doctors and patients, %.

можных осложнений и неблагоприятного исхода, 17,9% ($n=69$) пациентов с меньшей уверенностью согласились с данным утверждением и выбрали вариант ответа «скорее согласен», однако порядка 2,3% ($n=9$) не согласились с этим утверждением. Пациенты, которые с той или иной периодичностью интересуются информацией на медицинские темы, немного чаще склонны полностью соглашаться с утверждением о том, что врач должен разъяснить пациенту план медицинских действий, не скрывая возможных осложнений и неблагоприятного исхода. Была определена статистическая значимость различий между долями ответов врачей и пациентов: так, врачи чаще склонны к мнению, что врач должен разъяснить пациенту план медицинских действий, не скрывая возможных осложнений и неблагоприятного исхода ($P = 0,0008$). Мнения врачей соответствуют Кодексу профессиональной этики врача Российской Федерации, согласно которому врач обязан в доступной форме разъяснять план медицинских действий, включая преимущества и недостатки существующих методов обследования и лечения, не скрывая возможных осложнений и неблагоприятного исхода [8]. Данные настоящего исследования соотносятся с данными, полученными Назаровой И.Б. в ходе опроса 382 врачей. Согласно исследованию Назаровой И.Б. с утверждением о том, что пациент или его родные имеют право на полную информацию о состоянии своего здоровья – согласились 90,8% врачей ($n=346$) [9].

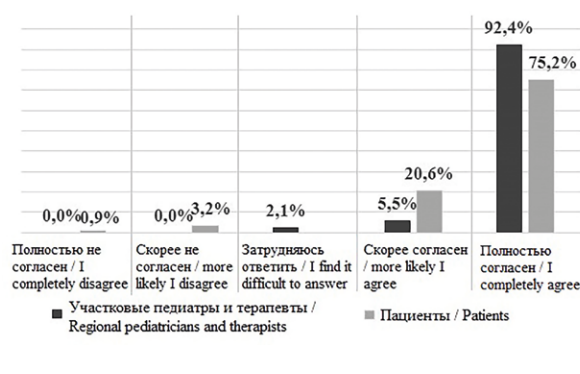


Рис. 2. Распределение ответов респондентов по степени согласия с утверждением «Врачу следует стремиться морально поддерживать своего пациента» среди врачей и пациентов, %.

Fig 2. Distribution of respondents' responses according to the degree of agreement with the statement "A doctor should strive to morally support his patient" among doctors and patients, %.

С утверждением: «Врачу следует стремиться морально поддерживать своего пациента», полностью согласились 75,2% ($n=289$) респондентов из числа пациентов, склонны считать данное утверждение скорее верным – 20,6% ($n=79$) пациентов (рис. 2). Количество пациентов, которые скорее не согласны с данным утверждением составляет 3,2% ($n=12$) и 0,9% ($n=3$) абсолютно не согласились с утверждением. Женщины, немного чаще, (76,8%) чем мужчины, (73,4%) ждут моральной поддержки от своего врача и поэтому соглашаются с данным утверждением. Врачи бюджетных учреждений здравоохранения чаще, по сравнению с пациентами, абсолютно уверены в том, что врачу следует стремиться морально поддерживать своего пациента – полностью согласны с этим утверждением 92,4% ($n=351$) врачей. Таким образом, врачи, по их словам, однозначно готовы морально поддержать пациента, пациенты же не до конца уверены, что врачи такую поддержку окажут – статистическая значимость различий определяется ($P < 0,001$).

Врачи расходятся в оценках суждения «Если врач осознает, что пациенту причинен вред в результате противоправных действий, он должен сообщить об этом в органы внутренних дел». Так, затруднились ответить на этот вопрос 17,9% ($n=68$) врачей, полностью согласны с утверждением – 55,8% ($n=212$) и скорее согласны – 26,1% ($n=99$) врачей. В свою очередь большинство опрошенных пациентов (69,5%, $n=267$) абсолютно согласны с данным утверждением, скорее согласны 23,5% ($n=90$) пациентов



Рис. 3. Распределение ответов респондентов по степени согласия с утверждением «Если врач осознает, что пациенту причинен вред в результате противоправных действий, он должен сообщить об этом в органы внутренних дел» среди врачей и пациентов, %.

Fig. 3. Distribution of respondents' responses according to the degree of agreement with the statement "If a doctor realizes that a patient has been harmed as a result of illegal actions, he must report it to the internal affairs" among doctors and patients, %.

(рис. 3). Отмечается, что значительно больше пациентов абсолютно согласны с тем, что врач должен сообщить в органы внутренних дел, если осознает, что пациенту причинен вред в результате противоправных действий, врачи же чаще склонны не отвечать на данный вопрос вовсе ($P < 0,001$). Вероятно, врачи опасаются за свою репутацию и не хотят подвергаться осуждению и порицанию своих коллег, что соотносится с исследованием, проведенным Шкариным В.В., Ивашевой В.В. и Емельяновой О.С. Исследователи обозначили главные факторы, мешающие врачу открыто признавать и обсуждать свои ошибки в профессиональной среде: лидирующие места в когорте врачей стационара занимают: опасение потерять свою репутацию (43,7%), судебные риски (24,5%) и риск широкой огласки в СМИ (10,0%); в когорте врачей поликлиник ранговые места распределились следующим образом: опасение потерять работу (19,6%), за свою репутацию переживают 18,7%, боятся осуждения коллег 18,3% респондентов. Это может свидетельствовать о том, что врачи поликлинического звена, редко сталкиваясь с явными негативными последствиями своих профессиональных действий, опасаются в основном за свою репутацию [10].

С утверждением «Врач должен относиться одинаково ко всем пациентам и не допускать выражения неприязни или предпочтения другим пациентам по любым основаниям», полностью согласились 84,0% ($n=322$) пациентов, независимо от частоты посещения ими медицинского учреждения, а также ген-

дерных различий. Врачам также был задан вопрос о допустимости «панибратских отношений» между врачом и его пациентом. Большинство врачей (82%, $n=315$) ответили, что такие отношения между врачом и пациентом недопустимы. При этом до 10,0% ($n=38$) указали на допустимость таких отношений и 8,0% ($n=31$) затруднились однозначно определить свою позицию.

Большинство опрошенных пациентов (71,5%, $n=275$) полностью согласны с утверждением «Врач не должен отказывать в помощи коллегам, которые обратились к нему за помощью в решении профессиональных затруднений» (рис. 4). С меньшей степенью уверенности согласны с утверждением 22,7% ($n=87$) пациентов, не уверены в правильности этого утверждения 4,4% ($n=17$) опрошенных. Мнения врачей по этому вопросу распределились следующим образом: 81,3% ($n=309$) врачей полностью согласны с этим утверждением, и 7,1% ($n=27$) скорее согласны, 9,4% ($n=36$) – не согласны с ним. Следует отметить, что пациенты чаще считают, что врач не должен отказывать в помощи коллегам, которые обратились к нему за помощью в решении профессиональных затруднений, чем сами врачи, однако статистическая значимость этих различий не подтверждена ($P = 0,059$). Однако, в действительности, врачи не склонны отказывать в помощи своим коллегам: по данным исследования И.Н.Мороз, проведенного методом опроса 200 специалистов, в сложных случаях 97% респондентов обращаются за советом или консультацией к коллегам. При обращении кол-

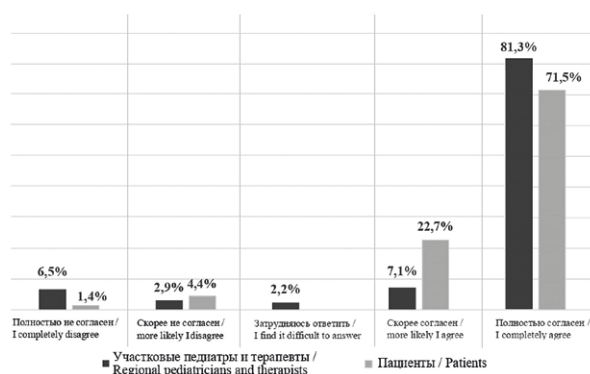


Рис. 4. Распределение ответов респондентов по степени согласия с утверждением «Врач не должен отказывать в помощи коллегам, которые обратились к нему за помощью в решении профессиональных затруднений» среди врачей и пациентов, %.

Fig. 4. Distribution of respondents' responses according to the degree of agreement with the statement "A doctor should not refuse to help colleagues who have asked him to help in solving professional difficulties" among doctors and patients, %.

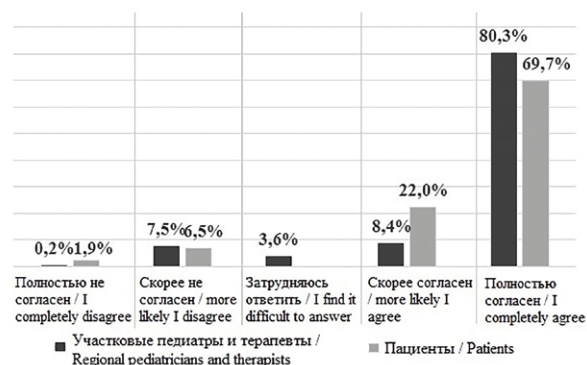


Рис. 5. Распределение ответов респондентов по степени согласия с утверждением «Врач должен быть готов бескорыстно передавать свой опыт и знания коллегам» среди врачей и пациентов, %.

Fig 5. Distribution of respondents' responses according to the degree of agreement with the statement "A doctor should be ready to unselfishly share his experience and knowledge with colleagues" among doctors and patients, %.

лег за советом в сложных случаях 95% респондентов не отказывают в помощи и консультации [11].

Также подавляющее большинство пациентов с разной степенью уверенности согласны с утверждением о том, что врач должен быть готов бескорыстно передавать свой опыт и знания коллегам (рис. 5). Так, 69,7% ($n=268$) пациентов полностью согласны с утверждением, 22,0% ($n=84$) – скорее согласны с ним. Не согласны с этим утверждением около 8,4% ($n=32$) пациентов. Разделяют мнение относительно утверждения о том, что врач должен быть готов бескорыстно передавать свой опыт и знания коллегам, и сами врачи – 80,3% ($n=305$) из них полностью согласны с этим мнением, 8,4% ($n=32$) – скорее согласны, 7,5% ($n=29$) склонны не соглашаться с ним и 3,6% ($n=14$) затруднились ответить на данный вопрос социологической анкеты. Статистическая значимость различий между долями ответов пациентов и врачей не установлена ($P = 1$).

Абсолютное большинство врачей (98,0%, $n=372$) полагают, что врач, оказавшийся с больным вне лечебного учреждения, «определенно должен» (80,0%, $n=304$) или «скорее должен» (18,0%, $n=68$) оказывать ему медицинскую помощь, не согласившихся с этим утверждением врачей нет, 2% ($n=8$) не ответили на данный вопрос (рис. 6). Пациенты также чаще согласны с тем, что врач должен оказать медицинскую помощь больному, даже оказавшись вне лечебного учреждения: более половины респондентов выбрали вариант ответа «да, должен»

(74,0%, $n=284$), либо «скорее должен» (20,0%, $n=77$), однако 6% ($n=23$) пациентов склонны не соглашаться с этим утверждением. Определена статистическая значимость различий между долями ответов пациентов и врачей: врачи считают, что определено должны оказывать помощь, если оказались с больным вне лечебного учреждения, пациенты же значимо чаще считают, что врачам этого можно и не делать ($P < 0,001$).

Большинство пациентов в той или иной мере согласны с утверждением о том, что подарок врачу со стороны пациента не является взяткой. Так 49,2% ($n=189$) пациентов полностью согласны с данным утверждением, 28,3% ($n=109$) – скорее согласны с ним. Не согласились с этим утверждением 22,5% ($n=87$) пациентов (рис. 7). В то же время более половины опрошенных врачей (57,0%, $n=217$) считают абсолютно допустимым принимать подарки от пациента, 18,9% ($n=72$) из них считают, что это скорее допустимо. При этом 10,3% ($n=39$) врачей считают, что принимать подарки от пациента неприемлемо и 13,7% ($n=52$) затрудняются ответить на данный вопрос. В целом можно сказать, что и пациенты считают нормальным дарить подарки врачам, и в врачи в свою очередь считают нормальным их принимать. Определена значимость различий между долями ответов врачей и пациентов: пациенты чаще склонны не соглашаться с утверждением о том, что подарок врачу не является взяткой, врачи же более одобрительно относятся к подаркам со стороны пациентов ($P = 0,0002$). По данным исследования,



Рис. 6. Распределение ответов респондентов по степени согласия с утверждением «Врач, оказавшийся рядом с больным вне лечебного учреждения, должен оказать ему медицинскую помощь» среди врачей и пациентов, %.

Fig. 6. Distribution of respondents' responses according to the degree of agreement with the statement "A doctor who is near the patient but outside of a medical institution must provide him with medical care" among doctors and patients, %.

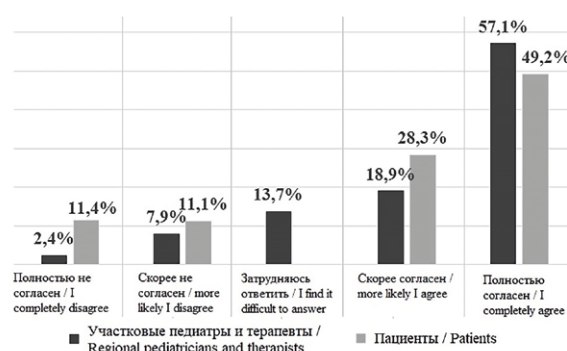


Рис. 7. Распределение ответов респондентов по степени согласия с утверждением «Подарок врачу со стороны пациента не является взяткой» среди врачей и пациентов, %.

Fig. 7. Distribution of respondents' responses according to the degree of agreement with the statement "A gift to a doctor from a patient is not a bribe" among doctors and patients, %.

проведенного Артюховым, Сенченко, Виноградовым, среди 200 врачей, работающих в медицинских учреждениях Красноярского края, отрицательно относятся к получению вознаграждения от пациентов 36% врачей-респондентов. 42% врачей считают, что врач имеет полное право на получение вознаграждения от пациентов и не видят в этом каких-либо проблем – что подтверждает гипотезу о том, что врачи считают нормальным принимать подарки (неформальные платежи) [12].

Среди пациентов мнения о том, что врачу позволительно рекламировать собственную личность в профессиональной деятельности, разделились. Так, 25,5% ($n=98$) пациентов полностью согласились с данным утверждением, 26,0% ($n=100$) скорее согласны с ним (рис. 8). При этом 25,8% ($n=99$) пациентов склонны не согласиться с данным утверждением и 22,7% ($n=87$) полностью не согласны с утверждением. Чаще остальных полностью согласны с утверждением о том, что врачу позволительно рекламировать собственную личность в профессиональной деятельности, пациенты младших возрастных когорт – 31,1%. Они более современно мыслят и рождены в эпоху развития платной медицины. Среди врачей с утверждением, что врачу позволительно рекламировать собственную личность в профессиональной деятельности – полностью согласились всего 15,1% ($n=57$) опрошенных и скорее согласились 10,4% ($n=40$). Большинство врачей в той или иной мере не согласны приведенным утверждением: 29,2% ($n=111$) врачей, категорически не со-

гласны с ним и 22,8% ($n=87$) – скорее не согласны. До 22,5% ($n=86$) опрошенных врачей затруднились ответить на этот вопрос. Установлено, что пациенты значимо чаще считают приемлемым мнение, что врачу позволительно рекламировать собственную личность в профессиональной деятельности, врачи же склонны с этим не соглашаться ($P < 0,001$). Возможно, на мнение врачей накладывает отпечаток специфика их места работы – бюджетные организации здравоохранения, где не принято использовать рекламу в своих личных интересах.

Абсолютно не согласны с утверждением о том, что в современных условиях профессию врача можно рассматривать как бизнес, 44,0% ($n=169$) пациентов, 21,9% ($n=84$) из числа пациентов выбрали вариант ответа «скорее не согласен» (рис. 9). Мужчин, не согласившихся с утверждением: «В современных условиях профессию врача можно рассматривать как бизнес» больше, чем женщин – 48,1% и 40,1% соответственно. Также исследователи выяснили мнения врачей о том, что в современных условиях профессию врача можно рассматривать как бизнес. Так, большинство из врачей категорически не согласны с данным утверждением – 39,3% ($n=149$), скорее не согласны с ним – 27,3% ($n=104$) опрошенных. Абсолютно верным это утверждение считают 7,6% ($n=29$) врачей, скорее согласны с утверждением 10,3% ($n=39$), затруднились высказать однозначное мнение по этому поводу 15,5% ($n=59$) врачей. Значимость различий между ответами врачей и пациентов по поводу согласия/не



Рис. 8. Распределение ответов респондентов по степени согласия с утверждением «Врачу позволительно рекламировать собственную личность в профессиональной деятельности» среди врачей и пациентов, %.

Fig. 8. Distribution of respondents' responses according to the degree of agreement with the statement "It is acceptable for a doctor to advertise his own personality in professional activities" among doctors and patients, %.



Рис. 9. Распределение ответов респондентов по степени согласия с утверждением «В современных условиях профессию врача можно рассматривать как бизнес» среди врачей и пациентов, %.

Fig. 9. Distribution of respondents' responses according to the degree of agreement with the statement "In modern circumstances, the medical profession can be considered as a business" among doctors and patients, %.

согласия с данным утверждением подтверждена ($P = 0,0002$), пациенты чаще считают утверждение «В современных условиях профессию врача можно рассматривать как бизнес» верным. Здесь также отметим, что на вопрос «Должен ли врач помогать пациенту, которому нужна платная медицинская услуга, но нет возможности ее оплатить?», большинство врачей ответили «да, должен» (67,0%, $n=257$), и «да, только в экстренных случаях» (23,0%, $n=88$), 7,0% ($n=27$) считают, что врач не должен этого делать и 3,0% ($n=12$) врачей затруднились ответить на данный вопрос.

Более половины опрошенных пациентов согласны с утверждением «врач должен совершенствовать свои медицинские знания и навыки, регулярно принимать участие в образовательных мероприятиях» (74,5%, $n=286$). Такого же мнения придерживаются и врачи – так, 98,9% ($n=376$) из них согласились с тем, что «Врач должен совершенствовать свои медицинские знания и навыки, регулярно принимать участие в образовательных мероприятиях» (рис. 10). Врачи чаще уверены в том, что им необходимо совершенствовать свои медицинские знания и навыки, регулярно принимать участие в образовательных мероприятиях, ведь в этом заключается значительная доля их работы, различия статистически значимы ($P < 0,001$).

С утверждением: «Врач должен пропагандировать здоровый образ жизни доступными ему средствами (СМИ, интернет)» полностью согласились 55,3% ($n=212$) пациентов, скорее согласны с утверждением – 28,9% ($n=111$) пациентов, склонны не со-

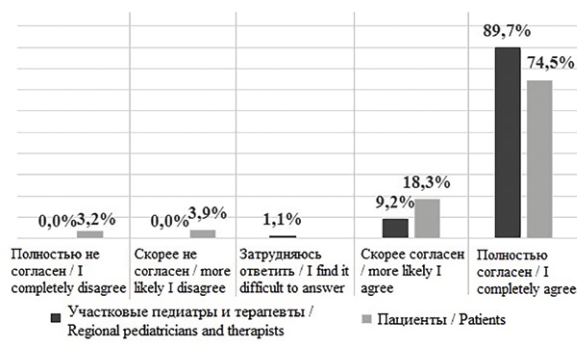


Рис. 10. Распределение ответов респондентов по степени согласия с утверждением «Врач должен совершенствовать свои медицинские знания и навыки, регулярно принимать участие в образовательных мероприятиях» среди врачей и пациентов, %.

Fig. 10. Distribution of respondents' responses according to the degree of agreement with the statement "A doctor should improve his medical knowledge and skills and regularly take part in educational events" among doctors and patients, %.

глашаться с утверждением о том, что врач должен пропагандировать здоровый образ жизни доступными ему средствами, до 15,7% ($n=60$) пациентов (рис. 11). Однако врачи имеют более принципиальную позицию по этому вопросу, и считают пропаганду ЗОЖ одной из своих обязанностей: с тем, что врач должен пропагандировать здоровый образ жизни доступными ему средствами (СМИ, интернет) – полностью согласны 87,4% ($n=332$) врачей, и скорее согласны – 7,6% ($n=29$). Не согласились с этим утверждением 2,8% ($n=11$) врачей. Различия между долями ответов врачей и пациентов статистически значимы, врачи чаще согласны с утверждением «Врач должен пропагандировать здоровый образ жизни доступными ему средствами (СМИ, интернет)» ($P < 0,001$).

Результаты исследований показывают, что мнения врачей относительно уважения чести врача в современном мире являются неоднозначными. Так, до 45,0% ($n=173$) опрошенных врачей считают, честь врачей в современном мире уважается, и половина из опрошенных врачей склонны к мнению, что честь врачей не уважается – 50,0% ($n=192$), до 5,0% ($n=19$) затруднились ответить. Таким образом, полученные результаты фиксируют тенденцию к преобладанию среди врачей мнения о том, что честь врача в современном мире не уважается. На это обстоятельство следует обратить внимание, т.к. здесь прослеживаются признаки актуальной проблемы, способной оказать существенное влияние на социальное самочувствие врача в современном обществе.



Рис. 11. Распределение ответов респондентов по степени согласия с утверждением «Врач должен пропагандировать здоровый образ жизни доступными ему средствами (СМИ, интернет)» среди врачей и пациентов, %.

Fig. 11. Distribution of respondents' responses according to the degree of agreement with the statement "A doctor should promote a healthy lifestyle by means available to him (media, internet)" among doctors and patients, %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что, уровень информированности врачей и пациентов о нормах биоэтики достаточно высок. В целом пациенты более мягко относятся к биоэтическим принципам, по сравнению с врачами. Врачи чаще имеют однозначное мнение касательно принципов биоэтики. Значимые отличия во мнениях врачей и пациентов прослеживаются в отношении следующих этических аспектов профессиональной деятельности врача: врачи чаще склонны к мнению, что врач должен разъяснить пациенту план медицинских действий, не скрывая возможных осложнений и неблагоприятного исхода; врачи готовы морально поддержать пациента, пациенты же не до конца уверены, что врачи такую поддержку окажут; врачи считают, что определенно должны оказывать медицинскую помощь, если оказались с больным вне лечебного учреждения, пациенты же значимо чаще считают, что врачи не обязаны этого делать; врачи чаще уверены в том, что им необходимо совершенствовать свои медицинские знания и навыки, регулярно принимать участие в образовательных мероприятиях, т.к. в этом заключается существенная часть их работы, и также врачи чаще согласны с утверждением «Врач должен пропагандировать здоровый образ жизни доступными ему средствами».

Пациенты чаще склонны не соглашаться с утверждением о том, что подарок врачу не является взяткой, врачи же более одобрительно относятся к подаркам со стороны пациентов. Также значимо больше пациентов согласны с тем, что врач должен сообщить в органы внутренних дел, если осознает, что пациенту причинен вред в результате противоправных действий, врачи же чаще склонны не отвечать на данный вопрос вовсе. Вероятно, врачи опасаются за свой авторитет и не хотят подвергать осуждению и порицанию своих коллег.

Установлено, что пациенты значимо чаще считают приемлемым то, что врачу позволительно рекламировать собственную личность в профессиональной деятельности, врачи же склонны с этим не соглашаться. Также пациенты значимо чаще, чем врачи, согласны с тем, что в современных условиях

профессию врача можно рассматривать как бизнес. Возможно, на мнение врачей накладывает отпечаток специфика их места работы – бюджетные организации здравоохранения, где не принято использовать рекламу в своих личных интересах.

Таким образом, в целом принципы биомедицинской этики, упомянутые в исследовании, встречают адекватное отношение со стороны пациентов и врачей. Результаты исследования показывают, что данные принципы сохраняют функциональность и формируют необходимое отношение врачей и пациентов к этическим основаниям профессиональной деятельности врача. Вместе с тем отдельные аспекты такого отношения являются частично дисфункциональными и могут стать источником негативного поведения в системе отношений «врач-пациент». В частности, к ним относятся неоднозначные мнения врачей относительно суждения, что «Если врач осознает, что пациенту причинен вред в результате противоправных действий, он должен сообщить об этом в органы внутренних дел», а также мнения врачей о допустимости принимать подарки от пациента. Для формирования должного отношения к нормам биомедицинской этики целесообразно повысить статус биоэтики как обязательной дисциплины в подготовке будущих врачей, а также предусмотреть меры, направленные на преодоление негативного тренда социальной депривации медицинских специалистов. С учетом того, что биоэтика, согласно Федеральным государственным образовательным стандартам (ФГОС), является обязательной дисциплиной в медицинских ВУЗАХ, целесообразно предложить ее преподавать как на первых курсах, так и перед выпуском в профессию и включать в обучение при прохождении сертификационных циклов врачей всех специальностей. Отметим, что в Красноярском крае создана рабочая группа по медицинской этике и деонтологии при министерстве здравоохранения Красноярского края, где освещаются проблемы в области медицинской этики и деонтологии. Протоколы и решения заседаний направляются в медицинские учреждения края, с целью привлечения внимания врачей и медицинских работников к существующим проблемам.

Участие авторов:

Пухова Э.П. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала подготовки статьи, написание текста, техническое редактирование.

Кутумова О.Ю. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

Труфанов Д.О. – научное редактирование, написание текста, оформление библиографии.

Authors contribution:

Pukhova E.P. – collection, analysis and interpretation of data, material processing, article preparation, text writing and technical editing.

Kutumova O.Yu. – research concept and design, scientific editing.

Trufanov D.O. – scientific editing, text writing, bibliography design.

Список литературы

1. Сергеева Н.В., Костенко О.В. Биоэтика как философская рефлексия медицинской культуры. Известия Волгоградского государственного технического университета. Серия: проблемы социально-гуманитарного знания. 2010;7:(7(67)):20–24.
2. Саперов В.Н. Сотрудничество с пациентом – успех врачевания. Клиническая медицина. 2016;94(7):554–559.
3. Рабцун Е.А. Оценка отношения врачей и пациентов к развитию предпринимательства в здравоохранении. Бюллетень сибирской медицины. 2009;8(4):157–161. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-4-157-161>
4. Доница А.Д. Биоэтика в дискурсе социологии медицины. Международный журнал экспериментального образования. 2016;(3-1):112.
5. Казьмина О.О. Социальный аспект биоэтики. Социологические исследования. 2011;(5(325)):110–113.
6. Мишаткина Т.В., Мельнов С.Б., Цырдя Т.Н. Социальная биоэтика сквозь призму глобальной биоэтики. Под ред. Т.В. Мишаткиной, С.Б. Мельнова. Минск: ИВЦ Минфина, 2018, 518 с. Доступно по: <https://elibr.bsu.by/handle/123456789/234107>

7. Никулина М.А. Актуальность и перспективы социологического изучения биоэтики. Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). 2012;(2):19.
8. Кодекс профессиональной этики врача Российской Федерации (принят Первым национальным съездом врачей Российской Федерации 05.10.2012). Доступно по: <https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=11268>
9. Назарова И.Н. Взаимоотношения «врач-пациент»: правовые и социальные аспекты. Социологические исследования. 2004;7(243):142–147.
10. Шкарин В.В., Ивашева В.В., Емельянова О.С. Актуальность проблемы безопасности пациентов с точки зрения практикующих врачей. Вестник Ивановской медицинской академии. 2019;24(2):27–30.
11. Мороз И.Н. О проблемах биомедицинской этики и деонтологии: мнение врачей. Медицинский журнал. 2019;(4(70)):91–95.
12. Артюхов И.П., Сенченко К.А., Виноградов К.А. Отношение врачей к «неформальным» платежам. Сибирское медицинское обозрение. 2009;2(50):85–88.

References

1. Sergeeva NV, Kostenko OV. Bioethics as a philosophical reflection of medical culture. Proceedings of the Volgograd State Technical University. Series: Problems of Social and Humanitarian Knowledge. 2010;7:(7(67)):20–24. (In Russian).
2. Saperov VN. Cooperation with patients – guarantee of successful treatment. Clinical Medicine. 2016;94(7):554–559. (In Russian).
3. Rabtsun EA. Assessment of the relation of doctors and patients to development of business in medicine. Bulletin of Siberian Medicine. 2009;8(4):157–161. (In Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-4-157-161>
4. Donika AD. Bioethics in the discourse of the sociology of medicine. International Journal of Experimental Education. 2016;(3-1):112. (In Russian).
5. Kazmina OO. A social aspect of bio-ethics. Sociological Research. 2011;(5(325)):110–113. (In Russian).
6. Mishatkina TV, Melnov SB, Tsyrdya TN. Social bioethics through the prism of global bioethics. Ed. by T.V.Mishatkina, S.B.Melnov. Minsk: IVC of the Ministry of Finance, 2018, 518 p. Available at: <https://elibr.bsu.by/handle/123456789/234107>

7. Nikulina MA. Urgency and prospects of sociological studying of bioethics. Modern Studies of Social Problems (Electronic Scientific Journal). 2012;(2):19. (In Russian).
8. The code of professional ethics of a doctor of the Russian Federation (adopted by the First National Congress of Doctors of the Russian Federation on 05.10.2012). Available at: <https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=11268>
9. Nazarova I.N. "Doctor-patient" interrelation. legal and social aspects. Sociological research. 2004;7(243):142–147. (In Russian).
10. Shkarin VV, Ivasheva VV, Emeljanova OS. The relevance of the problem of patient safety from the point of view of practicing doctors. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2019;24(2):27–30. (In Russian).
11. Moroz IN. About the problems biomedical ethics and deontology: opinion of physicians. Medical Journal. 2019;(4(70)):91–95. (In Russian).
12. Artjuhov IP, Senchenko KA, Vinogradov KA. Doctor's attitude to informal payments. Siberian Medical Review. 2009;2(50):85–88. (In Russian).

Информация об авторах:

Пухова Эльвира Петровна* – заведующая отделом мониторинга здоровья КГБУЗ «Красноярский краевой Центр общественного здоровья и медицинской профилактики», г. Красноярск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2954-4063>, SPIN: 2292-1620, AuthorID: 1073916

Кутумова Ольга Юрьевна – к.м.н., доцент, главный врач КГБУЗ «Красноярский краевой Центр общественного здоровья и медицинской профилактики», г. Красноярск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7424-5666>, SPIN: 1651-3197, AuthorID: 362823

Труфанов Дмитрий Олегович – к.с.н., доцент кафедры социологии Института педагогики, психологии и социологии ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Российская Федерация, социолог-консультант отдела мониторинга здоровья КГБУЗ «Красноярский краевой Центр общественного здоровья и медицинской профилактики», г. Красноярск, Российская Федерация. SPIN: 2363-7434, AuthorID: 633198

Information about authors:

Elvira P. Pukhova* – head of the health monitoring department Krasnoyarsk Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2954-4063>, SPIN: 2292-1620, AuthorID: 1073916

Olga Yu. Kutumova – Cand. Sci. (Med.), associate professor, chief physician Krasnoyarsk Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7424-5666>, SPIN: 1651-3197, AuthorID: 362823

Dmitry O. Trufanov – Cand. Sci. (Soc.), associate lecturer of the sociology department at the Institute of pedagogy, psychology and sociology Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation, sociologist-consultant of the health monitoring department Krasnoyarsk Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Krasnoyarsk, Russian Federation. SPIN: 2363-7434, AuthorID: 633198



ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

- С договором на публикацию статей, а также подробно с правилами для авторов и примерами оформления библиографии можно ознакомиться на сайте журнала «Исследования и практика в медицине» www.rpmj.ru.
- Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.
- Статьи направлять через online форму на сайте журнала www.rpmj.ru.

С 2019 г. редакция принимает к публикации статьи по следующим специальностям: 14.01.12 – Онкология (биологические науки), 14.01.12 – Онкология (медицинские науки), 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки), 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки), 14.01.23 – Урология (медицинские науки), 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки), 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки). Обязательно указать шифр научной специальности.

Не допускается направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие издания.

Все поступающие статьи рецензируются.

При направлении статьи в редакцию авторам следует заполнить и подписать бланк типового договора о передаче авторских прав на использование публикации редакцией (<http://www.rpmj.ru/rpmj/about/submissions>) и предоставить направляющее письмо от организации, в которой работает автор.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде. Шрифт – Times New Roman, размер – 12, интервал – 1,0. Текст статьи, включая резюме, информацию об авторах, список литературы, должны быть оформлены одним файлом, а каждый рисунок – отдельным.

Объем статей. Не более 20 страниц – для рубрики «Оригинальное исследование», 25 – «Обзор литературы», 12 – «Лекция», 10 – «Клиническое наблюдение».

2. **Оформление первой страницы** (сведения по-даются на русском и английском языках).

- Название статьи. Должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур.

- Инициалы и фамилии всех авторов. Обязательно указывается, в каком учреждении работает автор.

- Полное название учреждения и его адрес.

3. **Резюме** является кратким и последовательным изложением материала статьи по основным разделам. Объем текста резюме – в пределах 2000 знаков (не менее 1 страницы Word).

Резюме к **оригинальным статьям** должно быть структурированным (содержать разделы Цель, Материалы и методы, Результаты, Заключение).

Ключевые слова. Указать не менее 6 ключевых слов или фраз.

4. **Информация об авторах.** Указываются фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место работы всех (!) авторов. Отдельно следует выделить (значком *) автора, ответственного за связь с редакцией и указать контактный e-mail и мобильный телефон.

5. Дополнительная информация.

- Конфликт интересов. Авторы должны раскрыть финансовые или другие существующие конфликты интересов, связанные с рукописью.

- Информация о финансировании. При наличии источника финансирования исследования необходимо его указать.

- Благодарности. Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи, но не являющимся ее авторами.

6. **Оформление списка литературы.** Ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования (не по алфавиту!).

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 30, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях и других материалах – до 15.

- При ссылке на статьи из журналов указывают фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала (название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine), год, том, номер выпуска, страницы.

- При ссылке на книжное издание – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место издания, название издательства, год издания.



ЗАРСИО
филграстим

ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПРЕПАРАТ КОМПАНИИ САНДОЗ ИЗ ГРУППЫ СТИМУЛЯТОРОВ ЛЕЙКОПОЭЗА^{1, 2}

- Зарегистрирован более чем в 60 странах мира³
- Первый биоаналог, одобренный FDA*
в соответствии с новой процедурой регистрации
(BPCIA**)⁴

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЗАРСИО®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Зарсио®.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-001302.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: филграстим.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для внутривенного и подкожного введения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Взрослые и дети: нейтропения, фебрильная нейтропения у больных, получающих интенсивную миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественного новообразования (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома); нейтропения и ее клинические последствия у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией костного мозга, с повышенным риском развития продолжительной и тяжелой нейтропении; нейтропения у пациентов с острым миелолейкозом, получающих индукционную и консолидирующую химиотерапию, для сокращения ее продолжительности и клинических последствий; мобилизация периферических стволовых клеток (аутологичные ПСКК), в том числе после миелосупрессивной терапии, а также мобилизация периферических стволовых клеток у здоровых доноров (аллогенные ПСКК); тяжелая врожденная, периодическая или идиопатическая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН), равное $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее) у пациентов с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе для увеличения числа нейтрофилов, а также для уменьшения частоты и продолжительности инфекционных осложнений; стойкая нейтропения (АЧН, равное $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции для снижения риска бактериальных инфекций при невозможности использования других способов лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам в анамнезе. Повышенная чувствительность к альбумину и компонентам крови в анамнезе в случаях добавления альбумина в растворы для внутривенных инфузий. Тяжелая наследственная нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями и аутоиммунная нейтропения. Препарат не должен быть использован с целью увеличения доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов выше рекомендованных. Одновременное назначение с цитостатической химио- или лучевой терапией. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности. Период новорожденности. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** пациенты с серповидно-клеточной анемией, патологией костной ткани (в том числе с остеопорозом), вторичным острым миелолейкозом (ввиду ограничения данных по безопасности и эффективности), наследственной непереносимостью фруктозы (содержит сорбитол), при лечении пациентов, получающих высокодозную химиотерапию.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ. Данные о применении филграстима в период беременности ограничены. Имеются указания, свидетельствующие о возможном прохождении филграстима через плацентарный барьер. Применение филграстима у беременных женщин не рекомендовано. Не установлено, проникает ли филграстим в грудное молоко. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Наиболее серьезные нежелательные реакции, которые могут возникать во время терапии филграстимом, включают анафилактическую реакцию, серьезные нежелательные явления со стороны легких (включая интерстициальную пневмонию и острый респираторный дистресс-синдром ОРДС), синдром повышенной проницаемости капилляров, выраженную спленомегалию / разрыв селезенки, трансформацию в миелодиспластический синдром или лейкомию у пациентов с ТХН, реакцию «трансплантат против хозяина» у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию костного мозга или трансплантацию клеток – предшественников гемопоэза периферической крови, и серповидно-клеточный криз у пациентов с серповидно-клеточной анемией. Наиболее частыми нежелательными реакциями (с частотой развития по ВОЗ очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)) являются: сепсис, бронхит, инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевых путей; тромбоцитопения, анемия, спленомегалия, снижение содержания гемоглобина; снижение аппетита, повышение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови; бессонница, головная боль, головокружение, гипестезия, парестезия; повышение артериального давления, снижение артериального давления; кровохарканье, одышка, кашель, боль в ротоглотке, носовое кровотечение; диарея, рвота, тошнота; боль в полости рта, запор; гепатомегалия, повышение активности щелочной фосфатазы в крови; алоpecia; сыпь, эритема; костно-мышечная боль, мышечные спазмы диуреза, гематурия; повышенная утомляемость, воспаление слизистых оболочек, лихорадка; боль в грудной клетке, боль, астения, общее недомогание, периферические отеки; трансфузионная реакция.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение препаратом Зарсио® должно проводиться только под контролем онколога или гематолога, имеющих опыт применения Г-КСФ, при наличии необходимых диагностических возможностей. Во время лечения необходимо регулярно контролировать число лейкоцитов. Если число лейкоцитов превысит $50 \times 10^9/\text{л}$ после достижения ожидаемого надира, следует немедленно отменить препарат. Если Зарсио® применяется для мобилизации ПСКК, его необходимо отменить или сократить дозу при увеличении числа лейкоцитов до $> 70 \times 10^9/\text{л}$. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих высокие дозы химиопрепаратов, поскольку значимый дополнительный эффект применения высоких доз на исход заболевания не подтвержден, но высока вероятность более выраженного токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему, органы дыхания, нервную систему и кожу. Имеются данные о развитии реакции «трансплантат против хозяина» и летальных исходах у больных, получающих Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга. Сообщалось об очень частых случаях развития спленомегалии и разрыве селезенки у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН). В связи с этим необходимо учитывать риск увеличения или разрыва селезенки у пациентов с ТХН при наличии у них болей в верхней левой части брюшной полости или верхней части плеча. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Препарат Зарсио® может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами. После введения филграстима может возникать головокружение.

СРОК ГОДНОСТИ И УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: срок годности 3 года в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C. Возможно однократное хранение препарата при комнатной температуре (не выше 25 °C) в течение 72 часов. По истечении 72 часов препарат использовать не рекомендуется и он должен быть утилизирован.

Список используемой литературы: 1. Произведено в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика). 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зарсио®. 3. ЗАО «Сандоз», апрель 2020 г. data on file. 4. FDA. <https://www.fda.gov/media/124899/download>. Дата доступа – апрель 2020 г.

* Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами (США).

** Biologics Price Competition and Innovation Act – Закон о ценовой конкуренции и инновациях биологических препаратов.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) СОТРУДНИКОВ.

АО «Сандоз»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70.

Тел. +7 (495) 660-75-09, www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis
Division



*Ассоциация
Онкологов
России*

Ассоциация онкологов России
создана в **2000** году.

АОР - член Национальной
медицинской палаты.

Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» является добровольным союзом научных общественных объединений и специалистов, занятых научно-исследовательской, педагогической и практической работой в области онкологии, направленной на улучшение методов и качества профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний.

ВСТУПАЙТЕ В РЯДЫ БОРЦОВ ЗА ЗДОРОВЬЕ ПАЦИЕНТОВ!

Что дает членство в Ассоциации Онкологов России

- ◆ Приоритетный доступ к клиническим рекомендациям
- ◆ Доступ к новейшей информации в области онкологии
- ◆ Информационная рассылка и приглашение принять участие в мероприятиях, проводимых при поддержке Ассоциации
- ◆ Возможность избирать и быть избранными в выборные органы Ассоциации
- ◆ Получить сертификат члена Ассоциации Онкологов России
- ◆ Участие в электронных опросах членов Ассоциации для выявления актуальных потребностей онкологов

Для вступления в Ассоциацию
онкологов России необходимо
пройти регистрацию на
официальном сайте союза



oncology-association.ru/membership

oncology-association.ru

**ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПОСЕТИТЬ МЕРОПРИЯТИЯ
АССОЦИАЦИИ ОНКОЛОГОВ РОССИИ!**



Ассоциация
Онкологов
России



Сайт мероприятия:
onco-marathon.ru

II Весенний онкологический марафон «ONLINE ВЕСНА»

В тяжелой эпидемиологической ситуации особенно важно объединение сообщества, обсуждение возможных вариантов решений борьбы с онкологическими заболеваниями.

Мы создаем уникальную площадку для взаимодействия и объединения врачей всех специальностей области онкологии вне зависимости от места их проживания и рода деятельности. На повестке мероприятия темы, которые сегодня волнуют специалистов в каждом регионе России

Дата: 4-6 марта 2021



РЕГИОНАЛЬНЫЙ
СЪЕЗД
ОНКОЛОГОВ

Сайт мероприятия:
aor-region.ru

Региональный съезд онкологов ЦФО

Регионы, которые примут у себя Съезды онкологов в 2021 году, определены национальной программой «Здравоохранение». Для каждой из территорий поставлены свои цели и задачи. И в этом ключе проект «Съезды онкологов» призван решить актуальные вопросы в конкретном регионе.

Даты: 18-19 марта 2021



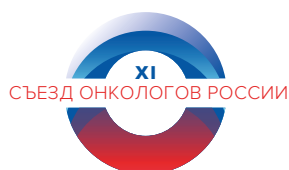
**Региональные
конференции
АОР**

Сайт мероприятия:
med.studio/event/novosti-i-dostizhenia-v-onkologii

Региональная конференция АОР, Пермь

Мероприятие станет площадкой для обсуждения и принятия решений, призванных улучшить оказание онкологической помощи населению, а также позволит врачам познакомиться с новыми методиками, обменяться опытом, получить экспертное мнение специалистов по следующим тематикам: онкогинекология, онкомаммология, онкоурология, опухоли торакальной локализации, организация онкологической помощи, колоректальная хирургия и др. Также на конференции будет поднята такая актуальная сегодня тема, как проблема COVID-19

Даты: 30 апреля 2021



Сайт мероприятия:
ONCOLOGY-RUSSIA.RU

XI Съезд онкологов России, Ярославль

Это одно из самых крупных и важных научных событий в области онкологии, которое соберет ведущих специалистов в данной области. Программа конференции крайне насыщена и в ней будут рассмотрены самые современные и актуальные вопросы организации онкологической помощи населению, диагностики, профилактики и лечения злокачественных новообразований.

Даты: 13-15 мая 2021

Подробнее о всех мероприятиях АОР можно узнать:
oncology-association.ru/events



ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить



Первый* PD-1 ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом¹

Позволяет** достичь **ЧОО у 49%,
24-месячной ВБП 42%
и 24-месячной ОВ 64%**
в 1 линии терапии пациентов
с метастатической меланомой кожи

Высокие показатели эффективности
в минимальной дозировке 1 мг/кг
1 раз в 2 недели³

FORTECA — **FOR T-Effectors Cells** (англ.) —
для Т-эффекторных клеток;

Forte (лат.) — шанс

ВБП — выживаемость без прогрессирования;
ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа.

* зарегистрированный; ** при применении в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели

1. S.A. Tyulyandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12.
2. Строяковский Д.Л., «Эффективность препарата пролголимаб – что нам известно?».
3. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020.
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®.
Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

RU.FOR.00009.05.03.2020.

BICCAD